



Dottorato di Ricerca in
Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

(Coordinatore: Prof. Gianni Marone)

XXIV Ciclo

TESI DI DOTTORATO

**VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEI
PAZIENTI PEDIATRICI CON TRAPIANTO CARDIACO:
UNO STUDIO ECOCARDIOGRAFICO CON
ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE TRACKING ED
ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONALE**

Tutore: Prof. Antonio Rapacciuolo

Candidata: Dott. Claudia Esposito

INDICE

1) Introduzione.....	PAG 5
2) Trapianto cardiaco pediatrico: indicazioni ed epidemiologia...	PAG 6
3) Valutazione ecocardiografica del graft:	
cosa sappiamo della funzione ventricolare?.....	PAG 9
- Tissue Doppler Imaging.....	PAG 11
- Speckle Tracking Echocardiography.....	PAG 13
▪ Tissue Doppler Strain.....	PAG 13
▪ Strain bidimensionale.....	PAG 14
4) Speckle Tracking Echocardiography del ventricolo sinistro.....	PAG 17
- Strain Longitudinale.....	PAG 19
- Strain Circumferenziale.....	PAG 20
- Twisting e Torsion.....	PAG 21
5) Speckle Tracking Echocardiography del ventricolo destro.....	PAG 28
6) Ecocardiografia tridimensionale.....	PAG 32
7) Materiale e metodi	PAG 34
- Popolazione dello studio	PAG 34
- Esame ecocardiografico standard.....	PAG 34

- Speckle Tracking Imaging.....	PAG 36
- Analisi statistica.....	PAG 40
8) Risultati – caratteristiche generali.....	PAG 41
9) Discussione.....	PAG 55
10) Conclusioni.....	PAG 57
11) Note bibliografiche.....	PAG 58

INTRODUZIONE

Il trapianto cardiaco è un' efficace terapia per i pazienti adulti con scompenso cardiaco "end-stage". A partire dal 1970 il trapianto cardiaco è divenuto l'unica opzione terapeutica per i pazienti pediatrici con cardiopatie congenite complesse, per i pazienti pediatrici con fallimento delle procedure chirurgiche o per i pazienti con cardiomiopatie a prognosi fatale.

Nonostante il trapianto cardiaco porti ad un aumento della sopravvivenza della popolazione, la disfunzione dell'allograft rimane un serio problema nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

La disfunzione ventricolare destra è la causa di più del 50% di tutte le complicanze cardiache nel post trapianto. I dati dell' International Society of Heart and Lung Transplantation hanno mostrato infatti come, nonostante i progressi nel management perioperatorio di questi pazienti, la disfunzione ventricolare destra renda conto del 19% di mortalità precoce nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco¹.

Inoltre, una buona percentuale di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco sviluppa insufficienza cardiaca spesso associata a normale frazione di eiezione ma anomala funzione diastolica del ventricolo sinistro, come dimostrato dalla presenza di elevate pressioni di riempimento e di pattern Doppler transmitralico di tipo restrittivo. È stato ipotizzato che questi cambiamenti siano dovuti ad alterazioni nei processi coinvolti attivamente nell'omeostasi del calcio e/o a cambiamenti nelle proprietà miocardiche passive come quelli correlati all'edema miocardico causato dal lungo tempo di ischemia del graft durante il processo di trapianto.

Diversi studi hanno focalizzato la loro attenzione sulla descrizione dei cambiamenti precoci che si verificano nella funzione sistolica del ventricolo destro, negli spessori parietali del ventricolo sinistro e nella funzione diastolica ventricolare, utilizzando i parametri ecocardiografici tradizionali. Tuttavia, gli indici ecocardiografici tradizionali si sono mostrati inaccurati nel valutare la funzione ventricolare, soprattutto a causa delle notevoli variazioni del precarico che si osservano in questa categoria di pazienti. Per

quanto concerne inoltre il ventricolo destro, camera cardiaca purtroppo spesso sottovalutata nei diversi studi di funzione, la valutazione non invasiva della funzione ventricolare è limitata dai problemi inerenti la particolare geometria ventricolare.

Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse a sviluppare nuove metodiche diagnostiche che potessero in modo semplice, non invasivo e poco costoso permettere una valutazione quantitativa e obiettiva della funzione cardiaca e dei meccanismi cardiaci sottostanti.

L'ecocardiografia in tal senso rappresenta la metodica ideale e da anni i ricercatori hanno indirizzato i loro sforzi alla ricerca di tecniche ultrasonografiche "*semplici*" per la valutazione "*sofisticata*" dei meccanismi cardiaci. Diverse metodiche sono state proposte in passato per tale scopo, tuttavia hanno presentato il limite di essere "soggettive" e pertanto dipendenti dall'esperienza dell'operatore con conseguente notevole variabilità intra ed interoperatore.

Negli ultimi anni hanno dominato l'area di ricerca ecocardiografica due nuove metodiche: il Tissue Doppler Imaging (TDI) che utilizza la valutazione Doppler per lo studio delle velocità miocardiche e lo Speckle Tracking Echocardiography (STE) per la valutazione della deformazione miocardica.

Obiettivo del nostro studio è stato descrivere l'applicabilità di queste nuove metodiche nella valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro e del ventricolo destro nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco. Abbiamo inoltre valutato la sincronia ventricolare di questa popolazione di pazienti avvalendoci dell'acquisizione di immagini tridimensionali e della conseguente ricostruzione 3D grazie all'utilizzo dell'ecocardiografia tridimensionale.

TRAPIANTO CARDIACO PEDIATRICO: EPIDEMIOLOGIA ED INDICAZIONI

Il primo trapianto cardiaco pediatrico è stato eseguito da Denton Cooley nel 1969 (solo due anni dopo il primo trapianto cardiaco negli adulti da parte di Christian Barnard) su un bambino di due mesi di età. Dal 1969 al 1980 si è osservata però una fase di stasi durante la quale il trapianto cardiaco pediatrico è stato eseguito solo raramente. Con l'introduzione delle ciclosporine a partire dal 1980 e il miglioramento della terapia immunosoppressiva e conseguentemente delle curve di sopravvivenza nei pazienti adulti sottoposti a trapianto cardiaco, si è assistito ad una ripresa di questa procedura anche nei bambini. L'esperienza del trapianto cardiaco in età pediatrica è pertanto cresciuta esponenzialmente nel decennio 1980-1990 e si è assistito nelle ultime due decadi ad un notevole cambiamento peri- e post-procedurale che ha determinato una marcata riduzione delle complicanze post-trapianto e un aumento sia della sopravvivenza di questi piccoli pazienti sia un miglioramento della loro qualità di vita, rendendo la procedura di trapianto cardiaco in quest'età una valida opzione terapeutica spesso "primaria" nel gruppo di patologie cardiache congenite complesse. Attualmente circa il 12,5 % del totale dei trapianti cardiaci sono rappresentati da trapianti eseguiti in età pediatrica. Si stima che ogni anno vengano eseguiti circa 450 trapianti cardiaci pediatrici, di questi oltre 250 vengono effettuati negli Stati Uniti. I bambini con età inferiore ad 1 anno rappresentano il 20-30% nelle casistiche internazionali².

Le patologie che più comunemente conducono al trapianto cardiaco nei bambini sono le cardiopatie congenite (63%) e le cardiomiopatie (31%). Nella restante percentuale di casi si tratta di patologie valvolari, anomalie coronariche complesse e/o re-trapianto. In particolare le cardiopatie congenite (CHD) sono l'indicazione più comune nei bambini di età inferiore ad 1 anno (52-62%)². È importante sottolineare che, dal punto di vista prognostico, le curve di sopravvivenza post trapianto cardiaco sono strettamente correlate alla patologia che ha portato al trapianto e all'età a cui è stata eseguita questa procedura con percentuali di sopravvivenza minori nei bambini con cardiopatie congenite complesse. Questi pazienti presentano infatti molti più problemi medici e chirurgici rispetto ai pazienti con cardiomiopatia a causa della loro complessità anatomica, delle multiple procedure chirurgiche a cui sono stati sottoposti prima del trapianto, della

maggior sensibilizzazione agli antigeni del donatore a causa delle diverse emotrasfusioni a cui questi pazienti sono stati precedentemente sottoposti e che condizionano negativamente il loro pannello anticorpale (PRA, Panel Reactive Antigen), ed infine degli impianti di materiali protesici come gli homograft. Inoltre spesso questi pazienti presentano eterotassia, situs inversus, ipoplasia dell'arco aortico/coartazione, condizioni che richiedono un particolare accorgimento chirurgico per la ricostruzione di una normale anatomia, che sia compatibile con le strutture del cuore del donatore e che quindi determinano tempi di ischemia più lunghi.

I difetti cardiaci congeniti che più comunemente risultano in insufficienza cardiaca cronica e quindi, costituiscono un'indicazione a trapianto cardiaco sono le cardiopatie congenite complesse, dopo il fallimento di procedure chirurgiche palliative come l'intervento secondo Fontan, le procedure palliative nel cuore univentricolare in pazienti che non possono essere sottoposti a Fontan, e le procedure palliative di Mustard e Senning nella trasposizione delle grandi arterie con insufficienza del ventricolo destro sistemico.

La prognosi del trapianto cardiaco pediatrico è notevolmente migliorata nel corso degli ultimi 20 anni grazie alla maggiore esperienza nella gestione terapeutica dei pazienti nel pretrapianto e all'avvento di nuovi farmaci inibitori dell'attivazione delle cellule T. Un recente report dell' Heart Transplant: Statistics of American Heart Association rende noto che la sopravvivenza ad 1 anno dal trapianto cardiaco si attesta intorno all'87%, con una sopravvivenza a 5 anni del 78%¹, con percentuali di sopravvivenza maggiori nel gruppo dei trapianti in pazienti con cardiopatie non congenite (miocarditi e cardiomiopatie) versus cardiopatie congenite.

Tuttavia, circa il 50% dei bambini sottoposti a trapianto cardiaco muore o richiede un re-trapianto a distanza di 12 anni². Il progressivo deterioramento della funzione cardiaca è la caratteristica comune dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco nel lungo termine. Nel Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) approssimativamente il 25% dei trapianti cardiaci pediatrici che sopravvivono ad un anno di distanza dal trapianto, hanno sperimentato episodi di rigetto tardivo. Il rigetto tardivo è associato a scarsa sopravvivenza soprattutto quando questi episodi sono associati a compromissione emodinamica³. La sopravvivenza

a lungo termine è limitata dalla progressione della malattia fibro-proliferativa che comporta ispessimento intimale e occlusione delle arterie coronarie del graft. Questa patologia, variamente definita come coronaropatia accelerata dal trapianto (CAD) o vasculopatia cardiaca graft correlata (CAV), è anche conosciuta come rigetto cronico⁴. L'eziologia della CAV è multifattoriale. Il tempo di ischemia gioca un ruolo fondamentale in tal senso, in quanto è associato a danneggiamento dell'endotelio dei vasi coronarici che possono conseguentemente portare a disfunzione cardiaca. In questo senso l'insulto endoteliale ischemia correlato gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della CAV. È inoltre possibile che la disfunzione ventricolare si determini precocemente subito dopo il trapianto e può successivamente portare allo sviluppo di CAV.

Altri fattori etiopatogenetici chiamati in causa per spiegare il progressivo processo di disfunzione ventricolare nei pazienti sottoposti a trapianto sono la risposta autoimmune, gli episodi di rigetto acuto e una varietà di fattori di rischio non immunitari come la denervazione simpatica post chirurgica, l'iperlipidemia, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'iperomocisteinemia, le infezioni post trapianto, le variabili donatore correlate come l'età del donatore e l'ipertrofia ventricolare sinistra⁵.

VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA DEL GRAFT: COSA SAPPIAMO DELLA FUNZIONE VENTRICOLARE?

La valutazione della funzione cardiaca è di importanza fondamentale nei pazienti con trapianto cardiaco. L'ecocardiografia transtoracica riveste un ruolo di rilievo nella sorveglianza del graft di questi pazienti in quanto permette lo studio non invasivo, semplice, poco costoso e riproducibile dei parametri di funzione cardiaca. Questa metodica permette lo studio della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, la valutazione della massa ventricolare sinistra, la presenza di eventuale valvulopatia, la presenza di ipertensione polmonare e di versamento pericardico.

L'appropriato uso dell'ecocardiografia come tecnica diagnostica primaria o come supplemento alle indagini diagnostiche non invasive è ormai ben definita nei pazienti adulti sottoposti a trapianto cardiaco ma pochi studi sono disponibili per quanto riguarda il suo ruolo nella sorveglianza del trapianto cardiaco pediatrico.

Per il monitoraggio del graft sono comunemente utilizzati parametri ecocardiografici standard di funzione del ventricolo sinistro come la frazione di eiezione (FE) e i volumi del ventricolo sinistro. Nel trapianto cardiaco degli adulti la normalizzazione della funzione sistolica ventricolo sinistro dopo il trapianto cardiaco è responsabile del miglioramento dei sintomi e ha uno stretto impatto sulla prognosi⁶. Tuttavia, esiste notevole incertezza riguardo al range e al significato prognostico della FE nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Inoltre, diversi studi hanno mostrato come questi parametri di funzione sistolica del ventricolo sinistro poco correlino in realtà con il rigetto rilevato all'esame bioptico⁷. In presenza di rigetto acuto inoltre la funzione sistolica ventricolare è solo relativamente influenzata. In un recente studio su 65 pazienti adulti sottoposti a procedura di trapianto cardiaco le dimensioni endocavitarie ed i volumi del ventricolo sinistro si sono mantenuti stabili nel tempo ed è stata osservata la prevalenza di una normale funzione sistolica del ventricolo sinistro (con una FE media del 63%)⁸.

Diversi nuovi markers ecocardiografici sono stati proposti nella valutazione della funzione

meccanica del ventricolo sinistro nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. I dati sul significato patologico di questi indici ecocardiografici sono peraltro limitati. Tuttavia, l'entusiasmo in questi nuovi indici, inclusi i parametri derivati dalla valutazione Doppler hanno mostrato risultati discordanti nei diversi studi. Infatti, anche quando queste variabili sono state ben descritte, la causa della deviazione dal range di normalità non è stata sempre chiara; tali risultati sono stati infatti correlati ad anormalità nel cuore del donatore, a cambiamenti anatomici e fisiologici dei cuori trapiantati o ad eventi patologici. La funzione Doppler standard appare essere quindi un metodo dotato di eccellente specificità ma insufficiente sensibilità diagnostica.

Due nuove metodiche ultrasonografiche hanno dominato il campo della ricerca negli ultimi anni: il Tissue Doppler Imaging e l'ecocardiografia Speckle Tracking. Entrambi forniscono degli indici che si prestano bene alla valutazione di molteplici parametri di funzione cardiaca.

TISSUE DOPPLER IMAGING

Il Tissue Doppler Imaging (TDI) si basa sugli stessi principi del Pulsed-Wave Doppler e del ColorDoppler. Per distinguere tra i segnali originati dal movimento tissutale rispetto a quelli dati dal flusso di sangue si utilizzano dei filtri ad alta frequenza. In pratica, la valutazione del Doppler tissutale permette di valutare con precisione la velocità del muscolo cardiaco nel processo di rilasciamento diastolico. I parametri derivanti dall'indagine TDI sono pertanto stati proposti per la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro. Le velocità derivanti dal TDI sono infatti relativamente indipendenti dalle variazioni di carico ventricolari e hanno mostrato un vantaggio nella valutazione quantitativa della funzione ventricolare destra e sinistra. Per tale motivo diversi autori hanno focalizzato la loro ricerca nell'applicabilità di questi nuovi parametri nella sorveglianza del graft dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. In particolare, si è visto come il TDI dell'annulus mitralico appare un buon indice per escludere la presenza di rigetto severo negli adulti. È stata inoltre riportata una importante riduzione della velocità TDI sia a livello dell'annulus della tricuspide che a livello della mitrale nei bambini sottoposti a trapianto cardiaco. Uno studio di Strigl et al⁹ ha valutato la funzione diastolica nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco usando i parametri derivanti dal Tissue Doppler. Nel suo lavoro Strigl ha trovato più bassi valori delle velocità delle onde E' e A' a livello dell'annulus della mitrale, a livello del setto basale e a livello dell'annulus della tricuspide nel gruppo di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco anche in assenza di rigetto acuto. Mahle et al.¹⁰ hanno dimostrato che le velocità sistoliche e diastoliche miocardiche al TDI migliorano durante i primi 180 giorni dopo il trapianto cardiaco nei bambini e rimangono comunque ridotti quando paragonati ai valori osservati nei soggetti controllo. Stengel et al¹¹ hanno evidenziato come la presenza di elevate velocità diastoliche al TDI possa escludere la presenza di rigetto severo. Fyfe et al¹² hanno mostrato che il rilievo di una progressiva riduzione delle velocità diastoliche (E') e sistoliche (S') a livello dell'annulus della tricuspide possa abilmente identificare bambini con insufficienza del graft. Goland et al¹³ hanno osservato una significativa riduzione di E' ed S' in entrambi i ventricoli, anche in assenza di rigetto acuto nei pazienti adulti sottoposti a trapianto cardiaco rispetto ad un gruppo di soggetti sani e di pazienti sottoposti ad altro

tipo di chirurgia cardiaca; ciò potrebbe essere spiegato dall'insulto ischemico durante la procedura di trapianto e dalla risposta immune del paziente che determinano edema miocardico con conseguente aumento degli spessori parietali e peggioramento della funzione sistolica e diastolica biventricolare.

Il Tissue Doppler Imaging è una tecnica validata per quantificare la funzione longitudinale ventricolare, tuttavia la variabilità osservata nei risultati forniti da questi diversi studi è stata addebitata ai limiti intrinseci di questa metodica, particolarmente in questa categoria di pazienti.

SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

Conoscere la micro e macro architettura cardiaca è di importanza fondamentale nel capire il contributo dei differenti strati di miofibre cardiache alla deformazione tridimensionale miocardica. Attualmente sono disponibili due differenti metodi per calcolare la deformazione miocardica: lo strain derivato dal Tissue Doppler (Tissue Doppler Strain) e lo strain bidimensionale derivato dall'immagine ultrasonografica B-mode (Speckle Tracking Strain). Entrambe queste metodiche permettono l'analisi quantitativa della funzione miocardica e hanno mostrato la loro applicabilità in diversi scenari clinici.

TISSUE DOPPLER STRAIN

Attraverso il Tissue Doppler Imaging (TDI) si registrano le velocità miocardiche. L'incremento graduale di queste velocità dall'apice all'annulus del ventricolo, generato dall'accorciamento del miocardio, è chiamato gradiente di velocità. Nell'ambito di una definita regione di interesse (ROI) lo strain rate si calcola dal rapporto tra la differenza di velocità al punto distale (v_1) e al punto prossimale (v_2) all'interno del ROI e la distanza tra i due punti ($SR = v_1 - v_2 / \Delta x = \Delta v / \Delta x$). Da questa formula è chiaro che se il segmento miocardico non si deforma durante la sistole (per esempio nel caso di infarto), non c'è differenza nelle velocità e dunque abbiamo uno SR di 0 sebbene il segmento mostri uno spostamento (displacement) ed una velocità dovuta allo stiramento (tethering) dovuto alla contrazione di un segmento adiacente funzionalmente valido. Questo fenomeno, - anche detto "translated velocity" - fornisce apparentemente l'impressione di una funzione normale attraverso il solo velocity imaging, ma può essere smascherato attraverso il calcolo dello strain e dello strain rate.

Il TDI-Strain è una valutazione di tipo monodimensionale e permette il calcolo della deformazione lungo il fascio ultrasonoro attraverso la velocità e dunque solo lo strain e lo strain rate longitudinali nelle finestre apicali e lo strain e lo strain rate radiale dalla finestra parasternale. È una tecnica ben validata per il calcolo della deformazione

miocardica e fattibile in ogni scenario clinico. I suoi limiti sono un'acquisizione non appropriata, l'angolo dipendenza e gli artefatti del post-processing.

STRAIN BIDIMENSIONALE

Il Two-dimensional Strain Imaging è una nuova tecnica ultrasonografica che utilizza le immagini bidimensionali standard per l'analisi speckle tracking permettendo una valutazione obiettiva e quantitativa della funzione regionale e globale del miocardio, indipendentemente dall'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro e dai movimenti di traslazione cardiaca¹⁴. Nell'analisi speckle tracking gli spostamenti spaziali degli speckles (spots generati dall'interazione tra il fascio ultrasonoro riflesso e le fibre miocardiche) sono seguiti frame by frame. Questo pattern speckle è unico per ogni regione miocardica ed è relativamente stabile durante le fasi del ciclo cardiaco. Si pensa che lo spostamento spaziale di questi speckle segua i movimenti miocardici e possa pertanto rappresentare adeguatamente la deformazione miocardica che si realizza durante il ciclo cardiaco nelle tre direzioni spaziali: longitudinale, radiale, circonferenziale. Una volta eseguito il tracking di una definita regione di speckle, un software, tramite un algoritmo ben definito, ne valuta il cambiamento fotogramma per fotogramma nella posizione geometrica e permette di calcolarne il displacement, la deformazione (strain) e la velocità con cui questa deformazione si verifica (strain-rate) in una definita regione miocardica. Contrariamente ai parametri derivati dal TDI, lo speckle tracking bidimensionale è una tecnica angolo indipendente e pertanto permette di seguire il movimento degli speckles in ogni direzione. Oltre ai parametri di deformazione circonferenziale permette di osservare se avviene la rotazione miocardica del ventricolo sinistro e la direzione e la velocità con cui questa si verifica. La relazione tra la meccanica torsionale e longitudinale del ventricolo sinistro permette di comprendere meglio *l'eterogeneità trasmurale* che si verifica durante la contrazione miocardica. La presenza di un gradiente subepicardico-subendocardico nella meccanica del ventricolo sinistro fornisce dei parametri utili al riconoscimento precoce di condizioni subcliniche che progrediranno poi a disfunzione diastolica o sistolica. Numerosi studi hanno ben dimostrato che le misure di strain (ϵ) e

strain rate (SR) sono più sensibili dei parametri ecocardiografici classici nel valutare le alterazioni regionali della funzione sistolica ventricolare.

Il ruolo addizionale dello speckle tracking è stato dimostrato in diversi scenari clinici come ad esempio nella valutazione delle deformazioni che si verificano nel miocardio durante il processo di rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro osservato nei pazienti con ipertensione arteriosa (riduzione dei valori di strain longitudinale e radiale con conservato strain circonferenziale). Alterazioni dello strain longitudinale sono state osservate nei soggetti diabetici asintomatici con funzione sistolica preservata. Nella cardiopatia ischemica cronica è stata dimostrata la presenza di valori di picco di strain longitudinale più bassi anche in assenza di anomalie evidenti della cinetica, mentre nei pazienti con infarto miocardico acuto è stata osservata una correlazione tra i valori di picco dello strain longitudinale, i livelli di troponina T e le dimensioni dell'infarto miocardico, ed in maniera interessante, i valori di strain longitudinale nei pazienti sottoposti a riperfusione, ha rappresentato un buon indice predittivo del rimodellamento post rivascolarizzazione miocardica e del peggioramento della classe NYHA. Nei pazienti con valvulopatia mitralica sottoposti a riparazione chirurgica l'analisi dello strain longitudinale ha permesso di predire il recupero funzionale del ventricolo sinistro dopo chirurgia valvolare. Bassi valori di strain longitudinale permettono inoltre di differenziare soggetti con cardiomiopatia ipertrofica dall'ipertrofia ventricolare sinistra degli atleti¹⁵.

Pertanto strain e strain rate potrebbero fornire un nuovo strumento per identificare precocemente i cambiamenti che si verificano nella funzione regionale cardiaca del graft dovuti a rigetto, a vasculopatia o a terapia immunosoppressiva. Le misure derivanti dallo STE-2D sono state recentemente validate nei confronti del tagged magnetic resonance imaging (MRI), mostrando un'elevata fattibilità e riproducibilità.

Si conosce poco tuttavia riguardo allo spettro di cambiamenti della funzione miocardica nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco valutati attraverso la metodica speckle tracking. Uno studio di Cameli et al¹⁶ ha recentemente riportato un peggioramento del twisting, della torsion e dell'untwisting rate in una popolazione di pazienti adulti

sottoposti a trapianto cardiaco rispetto ai soggetti controllo ripartiti per età e ai pazienti sottoposti ad altra chirurgia cardiaca.

Tuttavia, non sono stati pubblicati finora dati riguardanti questa nuova metodica ecocardiografica per la valutazione della funzione cardiaca nei soggetti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco.

SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY DEL VENTRICOLO SINISTRO

Il miocardio del ventricolo sinistro è composto da tre strati: uno strato interno (subendocardio) e uno strato esterno (subepicardio) costituiti da fibre longitudinali orientate in senso obliquo e uno strato intermedio costituito da fibre circonferenziali miocardiche orientate in senso circolare¹⁷. Diversi studi hanno esplorato la deformazione tridimensionale del miocardio ventricolare descrivendone i riarrangiamenti che si verificano durante le fasi del ciclo cardiaco. Le sovramenzionate strutture miocardiche sono le componenti principali della deformazione miocardica: la regione subendocardica contribuisce in modo predominante alla meccanica longitudinale del ventricolo sinistro, mentre lo strato intermedio e il subepicardio danno un importante contributo soprattutto al movimento rotazionale. Le fibre longitudinali dello strato subendocardico e subepicardico sono infatti disposte in modo tale da generare una variazione continua dell'angolo di orientamento rispetto alle fibre circolari dello strato intermedio con le fibre subepicardiche che formano una **spirale antioraria** e quelle subendocardiche una **spirale oraria**¹⁸. (Fig. 1) Si passa, cioè, da un'elica sinistrorsa nel subepicardio ad un'elica destrorsa nel subendocardio, per cui le fibre ruotano secondo una direzione antioraria dall'epicardio all'endocardio con un gradiente angolare di circa 80° del subendocardio rispetto alla direzione delle fibre circonferenziali dello strato intermedio. Quest'angolo si riduce nella parte intermedia del miocardio dove ritroviamo appunto le fibre orientate in direzione circonferenziale (angolo 0°) e si riduce ulteriormente con un orientamento obliquo di circa -60° nel subepicardio.

Pertanto, durante la sistole osserviamo una deformazione tridimensionale la quale può essere espressa nelle tre coordinate ventricolari:

- un accorciamento longitudinale
- un accorciamento circonferenziale
- un ispessimento radiale

La deformazione miocardica è espressa da un solo parametro dimensionale: lo strain

definito come la deformazione totale durante il ciclo cardiaco relativamente alla lunghezza iniziale espresso in percentuale. Il potenziale d'azione si propaga dall'endocardio all'epicardio e dall'apice alla base ed è essenziale perché il cuore possa svolgere un'efficace azione di pompa. Seguendo l'attivazione elettromeccanica il miocardio si deforma durante la sistole per accorciamento dei sarcomeri. Questa deformazione attiva determina una riduzione delle dimensioni endocavitarie del ventricolo con conseguente eiezione di sangue dal ventricolo. La ripolarizzazione ventricolare al contrario si propaga dalla base all'apice¹⁹. Durante la diastole si ristabilisce l'originale geometria del ventricolo grazie al rilasciamento attivo e al riempimento passivo dovuto alla contrazione atriale. Quest'anisotropia strutturale della parete miocardica incide sulla propagazione del fascio ultrasonoro.

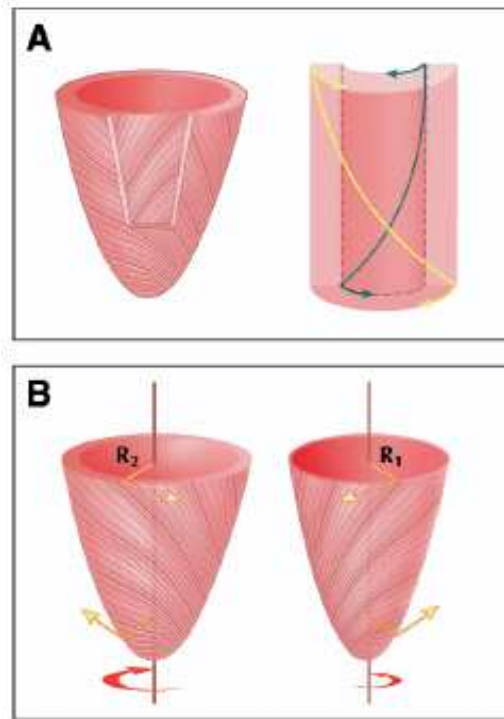


FIG.1: Architettura delle fibre miocardiche del VSx. L'orientamento delle fibre miocardiche del VSx cambia da un orientamento ad elica sinistrorsa nel subepicardio ad elica destrorsa nel subendocardio (A). Le frecce (B) rappresentano le componenti circonferenziali. I raggi (R1 per il subendocardio e R2 per il subepicardio) sono i bracci di leva. Le fibre subepicardiche hanno un braccio di leva più lungo di quelle subendocardiche e dominano il processo di rotazione cardiaca ($R1 < R2$). Da Sengupta et al. JACC Cardiovascular Imaging 2008

STRAIN LONGITUDINALE DEL VENTRICOLO SINISTRO

Lo strain longitudinale rappresenta la deformazione miocardica diretta dalla base all'apice. Durante la sistole si realizza un accorciamento delle fibre miocardiche longitudinali con un movimento traslazionale dalla base all'apice cardiaco e un accorciamento lungo il perimetro circolare delle fibre miocardiche circumferenziali; ciò determina una riduzione della distanza tra i singoli speckles ed implica che durante la sistole l'accorciamento longitudinale e circonferenziale sono rappresentati da una curva di strain negativo. La deformazione miocardica diretta radialmente verso il centro della cavità del ventricolo sinistro che si osserva durante la fase sistolica, fa sì che l'ispessimento radiale sia espresso da un valore di strain positivo. I valori di picco dello strain riflettono la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Quando visualizzati in un grafico possono essere identificate le diverse fasi del ciclo cardiaco: durante la sistole i valori di strain diventano più negativi (onda S) con un picco negativo alla chiusura della valvola aortica che rappresenta il massimo accorciamento longitudinale miocardico durante la contrazione (o picco di strain sistolico). Durante la diastole i valori ritornano vicini allo zero (verso la lunghezza originale del segmento miocardico analizzato all'inizio del ciclo cardiaco) in tre fasi: 1) precoce o fase di riempimento rapido 2) fase di plateau o diastasi 3) fase di riempimento atriale (onda A).

La velocità con la quale la deformazione miocardica si verifica è lo strain-rate (SR), è espresso in secondi e rappresenta il cambiamento dello strain nel tempo. Dunque, quando il miocardio si accorcia c'è uno strain-rate negativo e, più ripida è la curva dello strain più alto sarà il valore dello strain rate. Il picco sistolico dello strain rate correla bene con gli indici di contrattilità carico-indipendenti e dunque fornisce un'informazione preziosa sulla funzione contrattile regionale. Similmente allo strain, anche per lo strain rate possiamo riconoscere su un grafico le differenti fasi cardiache: deflessione negativa in sistole che indica l'accorciamento miocardico con un picco sistolico SR alla parte più ripida della curva, e in diastole due deflessioni positive: onda E e onda A e diastasi quando non si verificano cambiamenti nello strain. Per la valutazione ottimale della funzione regionale miocardica devono essere calcolati sia lo strain che lo strain rate in quanto questi due parametri forniscono informazioni complementari: stima della frazione di

eiezione tramite il picco sistolico di strain e contrattilità tramite lo SR.

STRAIN CIRCONFERENZIALE DEL VENTRICOLO SINISTRO

Alcuni autori considerano determinante l'accorciamento circumferenziale. De Simone et al. hanno calcolato che nei soggetti normali il 60% della frazione di eiezione dipende dall'accorciamento centro-parietale (o circumferenziale) e che solamente il 7% dipende dall'accorciamento longitudinale; secondo questi autori l'eiezione ventricolare sinistra dipende quindi principalmente dall'accorciamento circumferenziale ed è inoltre correlata in modo indipendente all'ispessimento relativo di parete. Lo studio di Oki T e coll. ha dimostrato che in soggetti sani l'accorciamento delle fibre longitudinali prevale su quello delle fibre circumferenziali durante le prime fasi della sistole mentre l'accorciamento delle fibre circumferenziali prevale nella fase della sistole eiettiva. Ingels NB nel 1997 cercò di fornire una visione globale della funzione del ventricolo sinistro in rapporto alla specifica architettura delle fibre miocardiche. In tale lavoro si sottolinea l'importanza dell'apporto combinato delle fibre longitudinali e delle fibre circumferenziali: le prime realizzano la maggior parte della frazione di eiezione, cioè della riduzione del volume intracavitario del ventricolo sinistro; le seconde sono indispensabili per lo sviluppo della maggior parte della pressione intracavitaria del ventricolo sinistro, che contribuisce in modo determinante ad assicurare una normale gittata sistolica. In sistole l'accorciamento longitudinale si verifica prima dell'accorciamento circumferenziale cosicché le dimensioni del ventricolo sinistro lungo l'asse corto aumentano durante la contrazione isovolumetrica e la forma del ventricolo sinistro diventa più sferica.

TWISTING E TORSION VENTRICOLARE

La natura elicoidale del muscolo cardiaco con le fibre subendocardiche orientate come una spirale destrorsa, l'orientamento circonfrenziale delle fibre dello strato medio miocardico e l'orientamento elicoidale sinistrorso delle miofibre subepicardiche risultano in una deformazione torsionale del ventricolo sinistro per cui l'apice ruota in direzione opposta rispetto alla base attorno all'asse lungo del ventricolo sinistro durante il ciclo cardiaco. Questo movimento torsionale, twist, è l'elemento chiave che regola la meccanica della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro rendendo possibile con un accorciamento delle fibre miocardiche del solo 15%, una riduzione del 60% del volume ventricolare (FIG. 2). Il twist del ventricolo sinistro genera una deformazione positiva che si sviluppa nel subepicardio che si aggiunge alla deformazione negativa che origina nel subendocardio. La rotazione è misurata in gradi attorno al centroide del cilindro del ventricolo sinistro. Poiché le fibre subepicardiche hanno un più ampio raggio, hanno anche un braccio di leva più lungo che permette alle fibre più esterne (subepicardiche) di dominare la rotazione del ventricolo sinistro²⁰. Per convenzione, il twist del ventricolo sinistro è visto dall'apice. La rotazione antioraria dell'apice (positiva) e la rotazione oraria della base (registrata come valore negativo) permettono durante l'eiezione ventricolare una distribuzione omogenea dell'accorciamento sistolico tra le fibre della parete del ventricolo sinistro. Il principale fattore che determina il grado di twist è l'angolo che si realizza nel movimento di torsione che rende conto dell'accorciamento delle fibre miocardiche ed è strettamente correlato alla deformazione trasmurale tra le fibre epicardiche e le endocardiche. La deformazione torsionale del ventricolo sinistro è inoltre importante per l'accumulo di energia potenziale nelle proteine cellulari e extracellulari come la titina e il collagene della matrice extracellulare, utile per la successiva fase di diastole del ciclo cardiaco²¹. Il recoil orario della twist, il cosiddetto untwisting, si verifica durante il rilasciamento isovolumetrico ed è associato al rilascio dell'energia immagazzinata durante la sistole. Questo recoil diastolico contribuisce alla suzione precoce del ventricolo sinistro e al riempimento diastolico ventricolare a bassa pressione atriale sinistra. Poiché circa il 40% dell'untwisting del ventricolo sinistro si realizza durante la fase di rilasciamento isovolumetrico, prima

dell'apertura della valvola mitrale, la quantificazione di questo parametro potrebbe offrirci un nuovo marker di funzione diastolica ventricolare, specialmente per quanto riguarda il rilasciamento attivo. Il rapido untwisting del ventricolo sinistro è stato associato alla generazione di gradienti di pressione intraventricolare che fornisce un indice della suzione diastolica. La capacità di aumentare l'untwisting del ventricolo sinistro durante esercizio è un fattore importante per aumentare la frequenza del riempimento ventricolare sinistro in una condizione in cui il tempo di diastole è ridotto. In realtà esistono notevoli controversie sulla reale utilità dell'untwist nell'identificare precocemente soggetti con alterata funzione diastolica. L'inizio dell'untwist del ventricolo sinistro è ritardato ad esempio nei pazienti più anziani e nei soggetti ipertesi con disfunzione diastolica e preservata frazione di eiezione. Alcuni studi hanno però concluso che non ci sono differenze delle velocità di untwist tra soggetti con disfunzione diastolica e controlli sani della stessa età. Altri studi hanno invece mostrato la presenza di un incremento paradossale dell'untwist rate nei pazienti con grado I di disfunzione diastolica. Peraltro, il twist rate ha mostrato essere un buon surrogato della funzione sistolica, mentre l'untwist rate descrive, con qualche limitazione, la funzione diastolica. La bassa velocità di untwist del ventricolo sinistro potrebbe contribuire al peggioramento della funzione diastolica osservato nei pazienti con trapianto cardiaco. La causa più probabile per spiegare il subottimale pattern di riempimento del ventricolo sinistro e quindi dell'untwist in quest'ultima popolazione di pazienti sembrerebbe essere la denervazione cardiaca, la terapia immunosoppressiva e la stiffness vascolare.

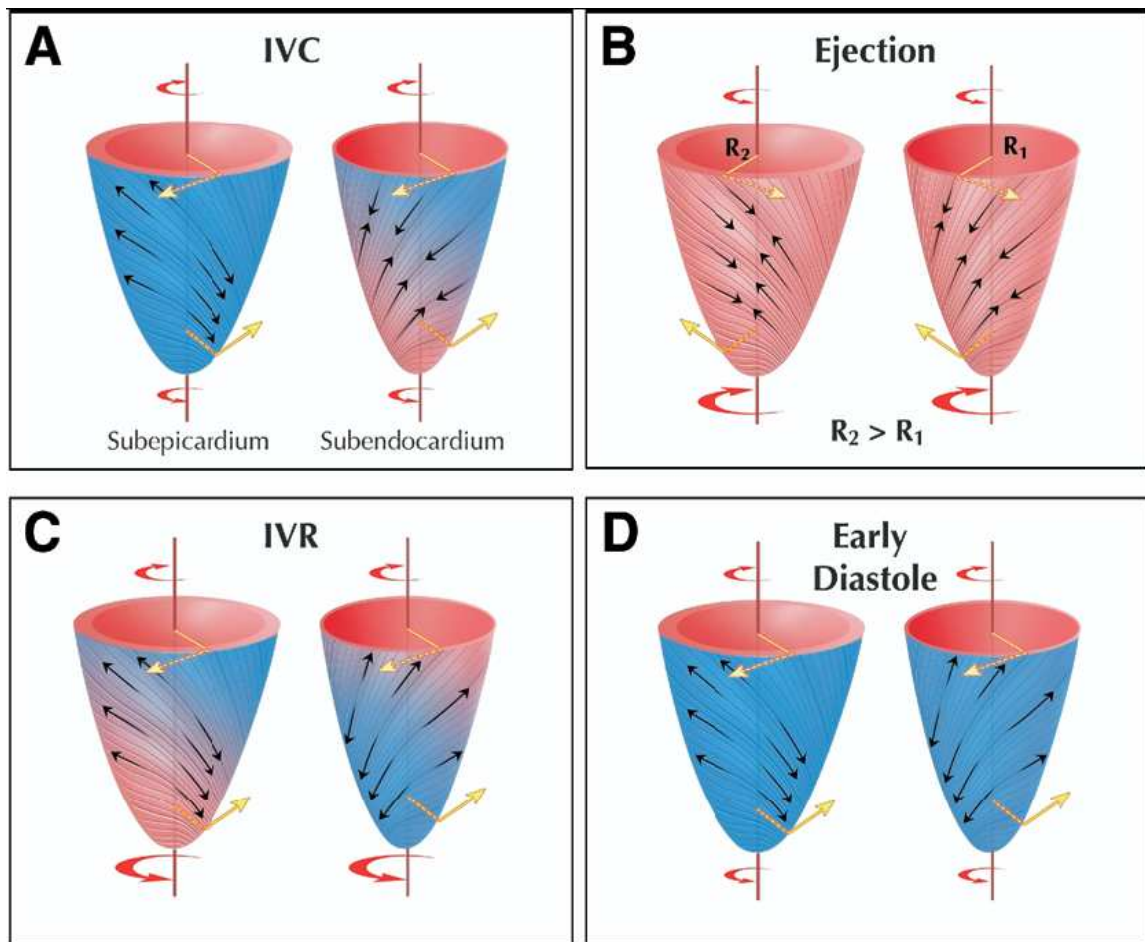


FIG.2 Sequenza del meccanismo di twist spiegato in modelli animali. L'attivazione meccanica ed elettrica inizia nella regione subendocardica apicale. Durante la contrazione isovolumetrica (A) le fibre subendocardiche orientate ad elica destrorsa si accorciano con stretching delle fibre subepicardiche (orientate ad elica sinistrorsa), producendo una rotazione oraria dell'apice ed antioraria della base. Durante l'eiezione (B), gli strati subendocardico e subepicardico si accorciano simultaneamente, con un accorciamento maggiore a livello dell'apice rispetto alla base. Il braccio di leva più lungo a livello del subepicardio permette alle fibre di questo strato di dominare la direzione del twist, causando la rotazione dell'apice e della base in senso antiorario e antiorario rispettivamente. Durante il rilasciamento isovolumetrico (C) si osserva l'allungamento delle fibre subepicardiche dalla base verso l'apice e del subendocardio dall'apice verso la base. Il successivo periodo di distole (D) è caratterizzato dal rilasciamento in entrambi gli strati. Da Sengupta et al. JACC Cardiovascular Imaging 2008

La **torsion** è il twist netto che si realizza tra l'apice e la base ventricolare indicizzato per la lunghezza in asse lungo del ventricolo sinistro. La torsione che si verifica durante la fase eiettiva è anti-oraria ("counter clockwise twisting"): si verifica nella direzione delle fibre subepicardiche, che hanno raggio maggiore rispetto a quelle subendocardiche e un orientamento perpendicolare alle fibre dello strato subendocardico. La torsione dell'apice è maggiore della torsione dei segmenti medi mentre quella della base è minima (FIG.). Il riavvolgimento (untwisting) si verifica per la maggior parte durante la fase di rilasciamento isovolumetrico, prima dell'apertura della valvola mitrale. In questa fase le fibre subepicardiche rilasciandosi si riavvolgono tornando nella loro posizione originaria; il riavvolgimento delle fibre subepicardiche fa sì che venga esercitata una forza di trazione sull'endocardio. Si verifica pertanto un **meccanismo a molla** tra epicardio ed endocardio che determina una pressione negativa trasmurale; questa a sua volta determina un gradiente atrioventricolare responsabile dell'apertura della valvola mitrale e del riempimento ventricolare precoce. Sia la torsione antioraria sia il riavvolgimento sono caratterizzati da notevole variabilità regionale. Per esempio la parete anteriore sviluppa la minore torsione in condizioni basali, la maggiore torsione in corso di dobutamina ed è la parete che mostra il maggior riavvolgimento. Tali differenze potrebbero dipendere da differenze locali dell'orientamento delle fibre, da differenze della curvatura parietale e da differenze temporali del riavvolgimento per la presenza di aree che ancora si contraggono durante la fase di riavvolgimento. Helle-Valle e coll. hanno studiato 29 soggetti sani con l'ecocardiografia speckle-tracking; è stata rilevata una rotazione apicale anti-oraria di $-10,9 \pm 3,3^\circ$ e una rotazione basale oraria di $4,6 \pm 1,3^\circ$ con una ottima correlazione con la sonomicrometria e con la RM²².

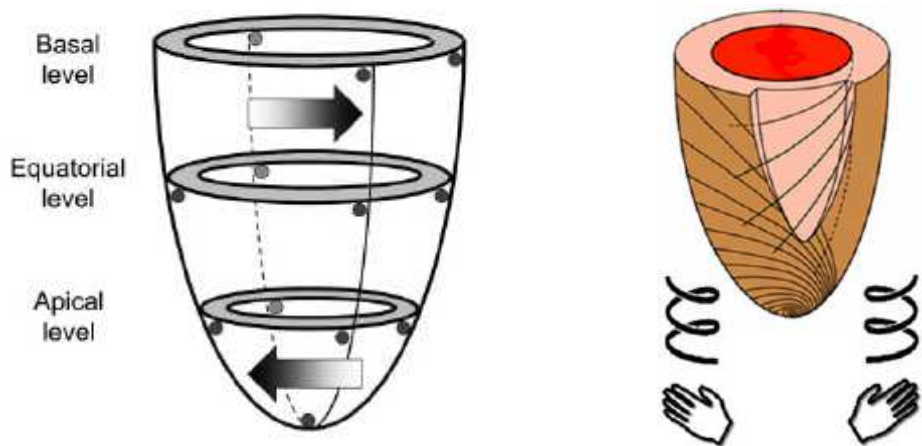


FIG 3 Rotazione del ventricolo

La torsion del ventricolo sinistro aumenta con l'esercizio, il precarico, lo stimolo inotropo²³. È soprattutto quindi il twist del ventricolo sinistro a fornire un indice clinico indicativo della contrattilità miocardica globale e regionale utile per poter efficacemente valutare i cambiamenti della funzione miocardica patologia correlate. Nella cardiopatia ischemica ad esempio l'estensione trasmurale dell'ischemia può incidere sul grado di rotazione apicale del ventricolo sinistro. Tuttavia, pochi studi hanno riportato gli effetti dell'ischemia subendocardica sul twist del ventricolo sinistro. Teoricamente, la presenza di ischemia subendocardica riduce la torsione subendocardica contrastante la torsione subepicardica, producendo in tal modo un aumento paradossale della rotazione apicale del ventricolo come riportato da alcuni studi. Di conseguenza, nella cardiopatia ischemica ci aspetteremmo un aumento della rotazione apicale nell'ischemia subendocardica versus una notevole riduzione del twist ventricolare nel caso di infarto miocardico trasmurale. Nella cardiomiopatia dilatativa il rimodellamento del ventricolo sinistro associato alla dilatazione ventricolare, all'assottigliamento della parete del ventricolo e alla riduzione dell'angolo delle fibre risulta in una riduzione del twist ventricolare²⁴. Contrariamente, nella cardiomiopatia ipertrofica, disordine genetico che colpisce principalmente la funzione diastolica del VSx, è stato osservato in due diversi studi un aumento della rotazione del VSx da attribuire probabilmente alla perdita dell'azione di twist contrastante delle fibre subendocardiche sulle fibre subepicardiche, perdita dovuta alla ridotta vascolarizzazione endocardica di questa patologia. Inoltre, la differenza maggiore

di raggio tra il subendocardio e il subepicardio che si osserva nei cuori con cardiomiopatia ipertrofica determina una più grande rotazione subepicardica che, di conseguenza aumenta il twist del VSx. Per quel che concerne le patologie valvolari, nella stenosi aortica si è osservato un aumento della rotazione del VSx (come valutato anche con gli studi di risonanza) similmente a quanto osservato nelle condizioni di aumento del postcarico del VSx, che sembrerebbe riflettere un meccanismo compensatorio atto ad equilibrare l'accorciamento dei sarcomeri tra gli strati endocardico ed epicardico in condizioni di aumentato ispessimento parietale²⁵. Tutto ciò è avvalorato dal fatto che dopo regressione della massa ventricolare, successiva a plastica valvolare, si è osservata una riduzione del twist a valori normali²⁶. Viceversa l'insufficienza della valvola mitrale, determinando un'alterazione del precarico, del rimodellamento ventricolare e delle proprietà contrattili del VSx, è stata associata a riduzione dei valori di twist²⁷. La presenza del pericardio è di solito ignorata nella valutazione della funzione ventricolare. Recenti studi hanno invece dimostrato l'importanza del pericardio nel generare la twist del VSx. Nei difetti congeniti del pericardio ad esempio è stata osservata una significativa riduzione del twist del VSx, pur in presenza di preservati valori di strain globale e regionale²⁸. Processi infiammatori a carico del pericardio possono infatti incidere negativamente sulla rotazione epicardica sottostante determinando una riduzione dei valori di twist. Sengupta et al hanno riportato valori di picco di twist ridotti in pazienti con pericardite costrittiva rispetto ai controlli²⁹. Inoltre, è interessante notare come la pericardiotomia in caso di pericardite costrittiva, non ha un impatto benefico sul twist ventricolare in quanto non ristabilisce la riduzione di attrito che è importante per il movimento di rotazione ventricolare³⁰.

Negli ultimi 20 anni la risonanza magnetica nucleare (RMN) è stata usata per studiare il movimento miocardico attraverso il Tissue Tagging e il mappaggio delle velocità durante la fase di contrasto. La RMN è attualmente considerata il gold standard per quantificare la torsion del ventricolo sinistro in quanto è in grado di eseguire il tracking del miocardio in ogni piano durante le fasi del ciclo cardiaco. Studi eseguiti con l' RMN hanno mostrato che l'angolo di twist aumenta dalla base all'apice mentre lo shear circumferenziale-longitudinale rimane costante dalla base all'apice e dall'endocardio all'epicardio. L'utilizzo del Tissue Tagging RMN è tuttavia limitato dai suoi elevati costi,

dalla scarsa disponibilità di questa metodica, dalla relativa complessità della sua acquisizione e dall'analisi laboriosa delle immagini ricavate da questi studi di risonanza. Pertanto, fino a pochi anni fa, la mancanza di tecnologie non invasive per la valutazione della twist del ventricolo sinistro, ha reso contenuta l'applicabilità della valutazione della torsion del ventricolo sinistro nei differenti scenari clinici. Il recente sviluppo dello speckle tracking imaging bidimensionale ha permesso di studiare il movimento miocardico frame-by-frame attraverso il tracking degli speckles miocardici in una immagine ultrasonografica bidimensionale con buona riproducibilità rappresentando in questo modo un adeguato strumento per la valutazione non invasiva della twist, dell'untwist e della torsion. Recenti studi hanno mostrato concordanza con i dati provenienti dagli studi di risonanza magnetica e attualmente lo strain bidimensionale è considerato il gold standard nei laboratori di ecocardiografia per studiare le forze di twist. Diversi lavori hanno descritto la torsion negli adulti ma pochi hanno valutato queste forze di twist nelle popolazioni pediatriche. Per quanto concerne poi il trapianto cardiaco, negli adulti già dal 1980 è stata riportata una riduzione della deformazione miocardica torsionale del ventricolo sinistro nei pazienti con rigetto acuto in atto. D'Onofrio et al hanno riportato valori discordanti di twist e torsion del ventricolo sinistro di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco pediatrico. Un recente studio di Sato et al ha valutato la deformazione torsionale del ventricolo nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco e con rigetto acuto in atto con ecocardiografia speckle tracking trovando una buona correlazione tra il grado di rigetto valutato in accordo ai criteri dell'International Society for Heart and Lung Transplantation e la riduzione della torsion ventricolare.

SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY DEL VENTRICOLO DESTRO

Le anomalie a carico del ventricolo destro (VDx) dopo chirurgia cardiaca sono un fenomeno ben documentato. Tuttavia, la disfunzione ventricolare destra rappresenta un serio e progressivo problema nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. La presenza di disfunzione ventricolare destra è stata evidenziata nei cuori di soggetti adulti altrimenti normali con morte cerebrale anche prima dell'espianto del cuore.

L'ecocardiografia è la modalità di imaging di scelta per la valutazione della funzione del ventricolo sinistro. Tuttavia, la maggior parte delle misure ecocardiografiche bidimensionali della performance biventricolare sono basate su un assunto geometrico che non può essere applicato al ventricolo destro (*Fig. 4*). Contrariamente al ventricolo sinistro di forma conica e con uno spessore parietale di circa 3-4 volte maggiore di quello della parete libera del ventricolo destro, quest'ultimo ha forma triangolare con una parete destra più curva che forma il margine acuto. La cavità del ventricolo destro appare come una semiluna e la curva del setto ventricolare pone il tratto di efflusso del ventricolo destro antero-superiore rispetto al tratto d'efflusso del ventricolo sinistro risultando in una caratteristica relazione "cross-over" tra i due tratti d'efflusso. Quest'importante relazione spaziale è uno dei requisiti fondamentali per lo screening da parte degli ecocardiografisti delle cardiopatie congenite (ad esempio nella trasposizione delle grandi arterie manca il segno del "cross-over"). Per quanto riguarda l'aspetto strutturale poi, le trabecolature esistenti all'interno della camera ventricolare destra insieme al tratto d'efflusso muscolare e allungato che si continua nella valvola polmonare ha reso per anni particolarmente complessa la valutazione della funzione ventricolare destra con la sola metodica ultrasonografica e ha richiesto spesso un approccio multi-imaging (ecocardiografia, MRI, e occasionalmente l'effettuazione dell'angiografia). A queste difficoltà si aggiunge il fatto che il VDx occupa una posizione posteriore allo sterno che rende difficile la realizzazione di un'adeguata finestra ultrasonora. Dal punto di vista strutturale anche il VDx è costituito da fibre disposte in modo elicoidale ed è sottoposto ad un movimento torsionale. Tuttavia, il VDx manca di uno strato di fibre intermedie e

deve fare molto più affidamento sull'accorciamento longitudinale rispetto al VSx. Inoltre il setto interventricolare contiene anche fibre longitudinali che fanno parte del VDx e i due sistemi ventricolari interagiscono funzionalmente. Nondimeno il VDx ha una fisiologia unica che dipende in larga parte dalle basse resistenze vascolari del letto polmonare.



Fig 4. Ventricolo destro. Ricostruzione con ecocardiografia tridimensionale

Un approccio quantitativo semplice per valutare la funzione longitudinale del ventricolo destro è la misura dell'escursione sistolica dal piano valvolare della tricuspide (TAPSe). Questo parametro ha mostrato un'eccellente correlazione con la frazione di eiezione del ventricolo destro valutata con RMN ed è stato validato come un forte indice prognostico predittivo di insufficienza cardiaca destra. Tuttavia, il TAPSE è un parametro angolo dipendente, necessita di un buon allineamento ed è influenzato dai movimenti di traslazione cardiaca. Il TDI a livello dell'annulus della tricuspide permette una valutazione

quantitativa del movimento longitudinale sistolico e diastolico del ventricolo destro attraverso lo studio delle velocità miocardiche dalla finestra apicale 4C. La contrazione longitudinale e le misure delle velocità di rilasciamento dell'annulus della tricuspide mediante il TDI sono state ben studiate in quanto il ventricolo destro è costituito da fibre miocardiche che hanno un predominante orientamento longitudinale e che determinano una caratteristica funzionale e morfologica unica di questa camera ventricolare. Le velocità sistoliche dell'annulus tricuspidalico, contrariamente alle velocità di afflusso destro, correlano bene con le pressioni determinate invasivamente con il cateterismo cardiaco, in quanto lo spostamento longitudinale della base del ventricolo destro rende conto della maggior parte dei cambiamenti del volume del ventricolo destro. Il TDI della tricuspide è stato mostrato alterato in diverse stati patologici nei quali la disfunzione ventricolare destra era conosciuta o anche solo sospetta. È stata osservata una riduzione delle velocità sistoliche e diastoliche a livello della tricuspide nei pazienti con infarto miocardico e con scompenso cardiaco congestizio. Inoltre è stato mostrato come le velocità S ed E siano ridotte nei pazienti adulti con ipertensione polmonare. Peraltro, queste velocità sono indipendenti dalla frequenza cardiaca.

Lo studio delle relazione pressione/volume con l'utilizzo di indagini invasive, ha mostrato che la funzione del cuore destro dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco non è mai normale. L'ischemia miocardica che si verifica durante la procedura di trapianto cardiaco conduce ad anormalità diastoliche che possono deteriorarsi ulteriormente dopo il trapianto cardiaco. Questo è importante se si pensa che la funzione del VDx predice morbidità e mortalità dei pazienti con scompenso cardiocongestizio e che il 50% di tutte le complicanze cardiache successive al trapianto di cuore sono associate a disfunzione del VDx. La presenza di insufficienza della valvola tricuspide è un'importante fattore che incide sulla funzione ventricolare destra e sulla sopravvivenza post-trapianto cardiaco. Insufficienza della tricuspide e disfunzione ventricolare destra si realizzano negli adulti con una frequenza del 5% durante il primo anno e fino al 50% a 4 anni dal trapianto cardiaco portando ad elevata morbidità e mortalità.

La quantificazione non invasiva nei bambini sottoposti a trapianto cardiaco della funzione ventricolare destra e delle velocità dell'anello della tricuspide ha mostrato importanti

aspetti riguardanti il ventricolo destro dei cuori trapiantati. È stato dimostrato un progressivo deterioramento della funzione ventricolare destra anche dopo la procedura di trapianto cardiaco nei bambini mediante la metodica ecocardiografica TDI. In particolare nel caso di trapianto cardiaco pediatrico, è stato osservato un ulteriore notevole declino delle velocità sistoliche e diastoliche al TDI a livello della tricuspid e a 5 anni dal trapianto cardiaco, suggerendo in tal modo la presenza di un progressivo peggioramento della funzione sistolica e diastolica del ventricolo destro. La riduzione dei valori di questi indici TDI era evidente indipendentemente dall'assenza di insufficienza della valvola tricuspid e si è osservata una più importante riduzione di questi parametri in presenza di insufficienza valvolare. La riduzione nelle velocità a livello dell'anello tricuspidalico erano inoltre indipendenti dalla velocità osservate a livello dell'anello mitralico suggerendo in tal modo un più lungo tempo di recupero del ventricolo destro rispetto al ventricolo sinistro.

Molti sono i fattori che contribuiscono allo sviluppo di disfunzione ventricolare destra nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco: la presenza di preesistente o di acquisita ipertensione polmonare, preservazione marginale del graft e il tempo di ischemia, l'ostruzione meccanica a livello dell'anastomosi dell'arteria polmonare, la presenza di un significativo mismatch in particolare nei pazienti pediatrici, il rigetto acuto del graft. Diversi studi hanno mostrato che la presenza di resistenze vascolari polmonari (PVR) > 6 unità Wood e di un gradiente transpolmonare > 15 mmHg sono associati ad aumentata incidenza di insufficienza ventricolare destra acuta.

ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONALE

L'Ecocardiografia Tridimensionale Real-Time (3DE-RT) permette di effettuare analisi funzionale e quantitativa evitando i classici "limiti" dell'analisi ecocardiografica M-mode e dell'ecocardiografia bidimensionale (2DE) costituendo ad oggi una metodica affidabile per la valutazione dei volumi e della massa del ventricolo sinistro nei pazienti adulti. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, questi pazienti sono caratterizzati da una più elevata frequenza cardiaca, da più grandi variazioni degli atti respiratori e da più piccoli volumi ventricolari rispetto agli adulti. In particolare nei pazienti pediatrici è peraltro di importanza fondamentale la valutazione dello shape ventricolare, ed è necessario spesso disporre di tecniche diagnostiche avanzate come RM o TC che permettano una valutazione completa anatomo-funzionale anche di ventricolo morfologicamente alterati e geometricamente distorti³¹.

È inoltre nota da anni l'accuratezza e riproducibilità di questa metodica nello studio della cinesi della parete ventricolare, nella valutazione della presenza di valvulopatia mitralica (consentendo l'identificazione del meccanismo di rigurgito e della scallop coinvolta nel processo patologico, nel caso di insufficienza valvolare, ed è divenuta oggi la metodica non invasiva di riferimento nello studio dell'area valvolare anatomica nella stenosi mitralica e nella valutazione della sincronia ventricolare in pazienti da sottoporre a resincronizzazione cardiaca.

In particolare per quanto riguarda quest'ultimo punto, l'eco 3D-RT permette l'analisi della funzione regionale quantificando nello stesso ciclo cardiaco le variazioni di volume sottese ad ogni segmento ventricolare. Quando la contrazione è sincrona a livello di tutti i segmenti miocardici, ogni segmento raggiunge il minimo volume in telesistole. In caso di dissincronia ventricolare sinistra esiste invece una dispersione nel tempo necessario per raggiungere il minimo volume (*time-to-minimum systolic volume*, Tmsv) da parte di ciascun segmento. Il grado di dispersione riflette la severità della dissincronia. La deviazione standard del Tmsv regionale di 16 segmenti del ventricolo sinistro (*systolic dissincrony index*, SDI) espresso non in ms ma come percentuale della durata del ciclo cardiaco è usato come parametro di dissincronia del ventricolo sinistro. Il cut-off in grado

di identificare una dissincronia significativa è stato arbitrariamente indicato come il valore maggiore di 3 deviazioni standard della media dei Tmsv osservata nei soggetti normali (8.3%)³².

Grazie all'avvento dei trasduttori phased-array a matrice e il miglioramento dei software di analisi che permettono un'analisi volumetrica semi-automatica, l'ecocardiografia 3D-RT è divenuta oggi un affidabile, pratico strumento per la valutazione accurata e riproducibile della volumetria e degli indici di funzione ventricolare sinistra sia nei pazienti adulti che nella popolazione pediatrica³³, permettendo la rapida acquisizione dei volumi. Per quanto riguarda il confronto con altre metodiche di imaging, l'eco 3D-RT è superiore alle attuali metodiche nucleari ma non raggiunge il grado di accuratezza della RM e della TC, rispetto alle quali ha però il vantaggio di essere prontamente e facilmente eseguibile ovunque, in tempi rapidi, e nei pazienti portatori di pace-maker o defibrillatori automatici.

MATERIALI E METODI

Popolazione dello studio

Abbiamo analizzato 60 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco nell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma tra il 1986 ed 2011. Sono stati esclusi dal nostro studio i pazienti con evidenza di rigetto acuto, funzione ventricolare sinistra <55%, significativa patologia valvolare (definita come insufficienza mitralica e/o aortica piu' che lieve o stenosi di qualunque grado) coronaropatia significativa (definita come la presenza di stenosi > 50% in una o più arterie coronariche e/o evidenza di significativa ipocinesia segmentaria), versamento pericardico, insufficienza renale cronica. Abbiamo inoltre escluso dal nostro studio gli esami ecocardiografici con scarsa qualità di imaging e/o sottoposti a trapianto cardiaco recente (< 4 mesi all'analisi ecocardiografica). Al momento della valutazione tutti i pazienti erano in ritmo sinusale.

Ai 60 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco pediatrico sono stati confrontati 30 volontari sani con simile distribuzione di età' e sesso rispetto ai pazienti. I dati della nostra popolazione studio sono inoltre stati confrontati con i dati precedentemente pubblicati in letteratura ripartiti per età.

Esame ecocardiografico standard

I pazienti sono stati sottoposti a studio ecocardiografico transtoracico completo con ecocardiografo Philips modello iE33, (Philips Medical System, Andover, MA, USA) e acquisizione delle immagini con sonda bidimensionale S-5 e sonda tridimensionale X-3. Le immagini bidimensionali in scala di grigi sono state ottenute, per lo studio del ventricolo sinistro, analizzando 3 battiti consecutivi dalle finestre ecocardiografiche standard apicale 4 camere e 2 camere e dalla finestra parasternale asse corto a livello basale, medio e apicale del ventricolo sinistro. Per lo studio del ventricolo destro sono state analizzate le immagini bidimensionali di 3 battiti consecutivi utilizzando la finestra apicale 4 camere. Per lo studio della sincronia del ventricolo sinistro sono state eseguite acquisizioni tridimensionali del ventricolo sinistro in proiezione in 4 camere apicali, durante espirazione forzata.

La profondità dei settori è stata ottimizzata per permettere la completa visualizzazione del miocardio massimizzando il frame rate.

Le immagini sono state digitalizzate e le misure sono state eseguite off-line in accordo alle linee guida dell' American Society of Echocardiography.

Parametri ecocardiografici standard

I parametri misurati nel nostro studio hanno incluso i parametri convenzionali M-mode delle dimensioni del ventricolo sinistro (diametro telediastolico e telesistolico, DTD e DTS rispettivamente), gli spessori telediastolici del setto interventricolare e della parete posteriore del ventricolo sinistro (SIVd e PPd rispettivamente) misurati dalla finestra parasternale asse lungo su tre cicli consecutivi. Dalle immagini M-mode ottenute in proiezione apicale 4 camere, sono stati inoltre misurate le escursioni sistoliche degli anelli valvolari mitralico (MAPSe) e tricuspidalico (TAPSe) secondo protocolli standard.

La frazione di eiezione è stata analizzata utilizzando il metodo biplano di Simpson modificato dalla finestra apicale 4 camere.

PW Doppler

I parametri di afflusso ventricolare sinistro, inclusi l'onda di velocità di picco di riempimento diastolico precoce (E) e l'onda di velocità di picco diastolico tardivo (A) sono stati misurati dalla finestra apicale 4 camere posizionando il volume campione a livello dell'apice di apertura dei lembi mitralici (tips) e a livello dei tips della valvola tricuspide.

Sono stati quindi calcolati i rapporti delle due velocità (E/A) sia a livello dell'afflusso ventricolare destro che dell'afflusso ventricolare sinistro. Sono stati inoltre valutati le velocità di picco (CW Doppler) degli afflussi e degli efflussi ventricolari per escludere la presenza di eventuali stenosi valvolari.

Tissue Doppler Imaging

Le velocità miocardiche longitudinali diastoliche precoci (E') e tardive (A') e le velocità miocardiche longitudinali sistoliche (S') sono state ottenute a livello della parete laterale dell'annulus mitralico, del setto interventricolare basale e a livello della parete laterale dell'annulus della tricuspide attraverso il PW TDI dalla finestra apicale 4 camere.

È stato calcolato il rapporto E/e' ed utilizzato per derivare una stima della pressione wedge capillare polmonare (Wp) secondo la formula $Wp = (E/e' \times 1.1) + 5.4$, come precedentemente descritto.

Speckle Tracking Imaging

Nel nostro studio abbiamo analizzato lo strain circonferenziale (Cε) e longitudinale (Lε) del ventricolo sinistro, nonché la rotazione del ventricolo sinistro e lo strain longitudinale del ventricolo destro. I valori di Lε del ventricolo sinistro e destro sono stati ottenuti dall'analisi di 3 battiti consecutivi dalla finestra apicale 4 camere. L'analisi speckle tracking è stata inoltre utilizzata per quantificare a livello del ventricolo destro lo spostamento longitudinale dell'annulus della tricuspide (T-TAD). I valori di Cε per il ventricolo sinistro sono stati performati dall'analisi di 3 battiti consecutivi dalla finestra parasternale asse corto a livello dei muscoli papillari. I valori di twist e torsion del ventricolo sinistro sono stati ottenuti dalla finestra parasternale asse corto a livello della base e dell'apice del ventricolo sinistro. Nel nostro studio abbiamo definito twist la rotazione dei segmenti miocardici durante la sistole. È stata definita twist netto la differenza tra la rotazione apicale oraria e la rotazione basale antioraria del ventricolo sinistro. Abbiamo considerato la torsion il risultato del twist netto diviso per la lunghezza telediastolica del ventricolo sinistro ed è stata espressa in ° per cm di lunghezza ventricolare.

Le immagini sono state esportate e analizzate off-line tramite il software per lo strain bidimensionale Q-LAB versione 7 (Philips Medical System, Andover, MA, USA) per l'analisi semiautomatica delle curve di strain. Abbiamo tracciato la superficie endocardica dei segmenti miocardici analizzati dall'acquisizione 4-camere apicale per lo strain longitudinale del ventricolo destro e del ventricolo sinistro e dalla finestra parasternale

asse corto a livello dei muscoli papillari per la valutazione dello strain radiale e circonferenziale del ventricolo sinistro. Sulla base di questi punti il software ha automaticamente tracciato l'endocardio del ventricolo sinistro creando una regione di interesse che è stata poi aggiustata manualmente se necessario. È stata quindi creata una divisione automatica in 6 segmenti e sono state prodotte delle curve di strain per ogni segmento miocardico. Da queste curve noi abbiamo ottenuto i valori di picco e di time-to-peak segmentari e globali per il ventricolo sinistro e per il ventricolo destro nel caso dello strain longitudinale.

Per misurare la twist del ventricolo sinistro abbiamo acquisito due piani dalla finestra parasternale asse corto a livello della base e a livello dell'apice del VSx distalmente ai muscoli papillari. La rotazione apicale è stata definita come valore positivo e la rotazione basale come valore negativo. La rotazione è stata espressa come differenza tra il picco di rotazione apicale (PAR) e il picco di rotazione basale (PBR):

ROTAZIONE NETTA: $PAR - (-PBR)$

La torsion del VSx è stata espressa come la differenza netta tra il picco di rotazione apicale e il picco di rotazione basale normalizzata per la lunghezza in asse lungo del VSx (cm) definito come il punto di mezzo dell'annulus mitralico in telediastole:

TORSION: $[PAR - (-PBR)] / LVlength$

Le dimensioni del settore e la profondità di immagine è stata aggiustata per aumentare il frame rate. Sono stati anche registrate le velocità dell'afflusso e dell'efflusso del VSx con PW-Doppler per determinare la durata dell'intervallo tra l'onda R e l'apertura e chiusura della valvola aorta.

Tissue Tricuspid Annular Displacement

Abbiamo ipotizzato che il Tissue Tricuspid Annular Displacement (T-TAD) potesse fornire un importante contributo all'analisi della funzione del ventricolo destro. Il T-TAD utilizza la metodica speckle tracking per misurare i vettori dello strain. L'accorciamento longitudinale è stato misurato dalla finestra apicale 4-camere e le immagini

bidimensionali ottenute sono state analizzate offline con il software QLAB versione 7. Sono stati selezionati due punti a livello del setto interventricolare dell'annulus della tricuspid e della parete laterale.

Massa ventricolare sinistra

La massa del ventricolo sinistro (LVM) è stata calcolata in accordo alla formula di Devereux: $0.823 \times [(LVIDD+IVSTD+PWTD)^3 - (LVIDD)^3] + 0.6$.

La LVM è stata indicizzata per l'altezza elevata alla potenza di 2.7. Un valore di partizione di $49.2 \text{ g/m}^{2.7}$ per gli uomini e di $46.7 \text{ g/m}^{2.7}$ per le donne è stato usato per definire il limite superiore rispetto al normale. La presenza di valori più elevati è stata definita come suggestiva di ipertrofia ventricolare sinistra.

Esame ecocardiografico tridimensionale (3D)

La sincronia contrattile del ventricolo sinistro è stata valutata attraverso l'acquisizione ecocardiografica tridimensionale dalla finestra apicale. Le immagini sono state analizzate offline e la percentuale di ritardo nel segmento contrattile è stata usata per derivarne la sincronia ventricolare sinistra definita come 3D-SSI% (*Fig. 5*) I dati derivanti dall'analisi della sincronia 3D dei nostri pazienti sono stati comparati con quelli dei controlli normali nonché con i valori precedentemente pubblicati in letteratura. La dissincronia del ventricolo sinistro è stata definita utilizzando valori di partizione precedentemente descritti ($3D-SSI\% > 8.3\%$).

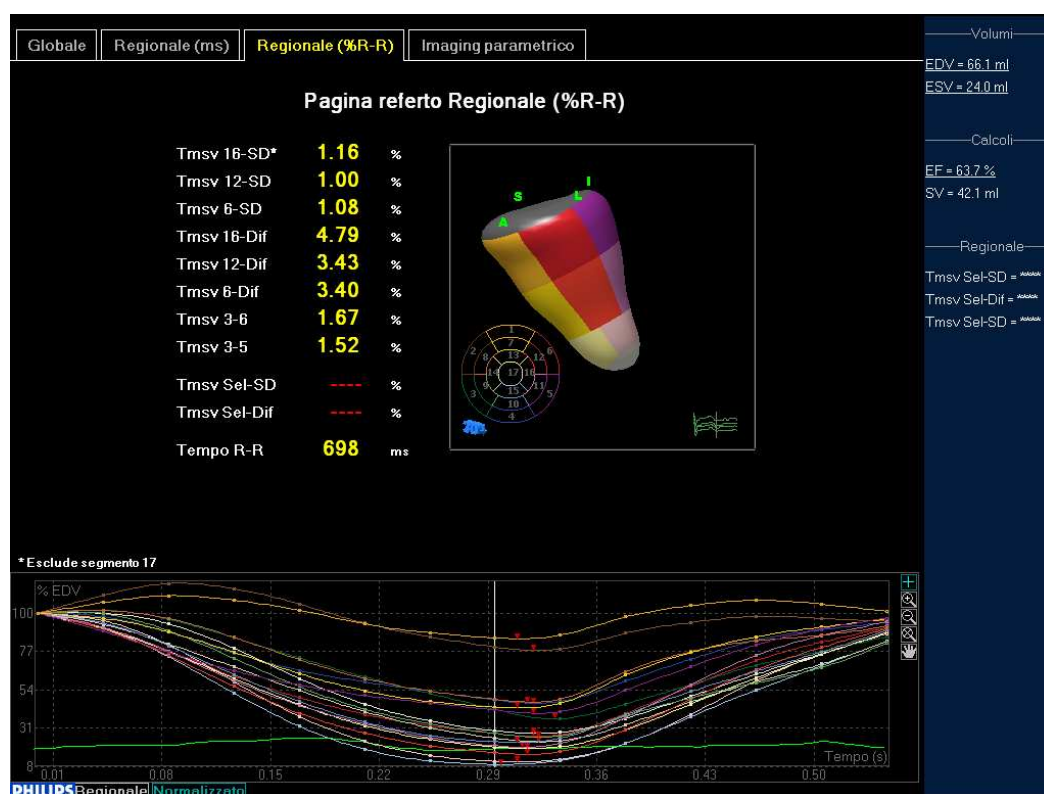


FIG.5 Valutazione ecocardiografica tridimensionale della dissincronia del ventricolo sinistra

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando il programma SPSS, versione 17.0 (SPSS inc, Chigaco ,IL ,USA) e presentati come media \pm DS. La distribuzione normale delle variabili e' stata verificata attraverso il test di Kolmogorov-Smirnoff. Se le variabili avevano distribuzione non normale sono state trasformate utilizzando il logaritmo naturale. Il paragone tra i due gruppi di pazienti e' stato effettuato attraverso il t-test di Student. Quando necessario, il confronto tra gruppi e' stato effettuato utilizzando l'analisi della covarianza (ANCOVA) per poter ridurre l'effetto delle variabili confondenti (cofattori). L'associazione tra le variabili ecocardiografiche e' stata valutata attraverso l'analisi della regressione lineare (per le variabili continue) e della regressione logaritmica (in presenza di variabili dicotomiche, come ad es. la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra). Una volta identificate le relazioni tra variabili si sono testate tali relazioni attraverso modelli di regressione multipla. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI – CARATTERISTICHE GENERALI

La media di tempo dal trapianto cardiaco è stata di 5.8 anni. I dati anagrafici ed antropometrici dei pazienti sono descritti in *Tabella 1*.

Caratteristiche antropometriche della popolazione			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
Età	17,7 ± 7,4	16,4 ± 12	ns
FC	96 ± 13	78,2 ± 10,2	< 0.001
Ht (cm)	156 ± 0,2	1,4 ± 0.34	ns
peso (kg)	52,3 ± 17,4	41,4 ± 20	< 0.05
BSA	1,45 ± 0.34	1,25 ± 0.45	ns
PA	113/66		
età al TRC (mesi)	131 ± 80		
età TRC-Echo (mesi)	80 ± 80		

Tabella 1. Caratteristiche antropometriche della popolazione studio

Non sono state osservate differenze tra i due gruppi di soggetti nei valori della frazione di eiezione (p-Tx 66% vs 67%), nei valori della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro, nei valori della frazione di accorciamento del ventricolo destro (45% vs 46%; p=ns) *Tabella 2*, nei pattern di afflusso ventricolare sinistro o nel rapporto E/e' (all p=ns)

PARAMETRI DI FUNZIONE "CLASSICI"			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
FE	58 ± 33	55 ± 8,1	ns
FE M-mode	64 ± 7,6	65 ± 5,7	ns
RVFAC	0,45 ± 0,09	0,45 ± 0,07	ns
MAPSE	13 ± 2,6	18 ± 2,3	< 0,001
TAPSE	11 ± 3,5	23 ± 3,5	< 0.001
S'T	8 ± 1,7	13 ± 2,3	< 0,001

Tabella 2.

INDICI CARDIACI VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
IVS	8 ± 1,8	7 ± 1,5	< 0.008
PPd	8 ± 1,8	7 ± 1,4	< 0.02
DTD	43 ± 7	34 ± 6	ns
EDV	26 ± 6	26 ± 4,5	ns
ESV	69 ± 27	59 ± 26	ns
Asx diametro AP	27 ± 11	26 ± 13	ns

Tabella 3

FUNZIONE DIASTOLICA VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
E mitrale	92 ± 24	83 ± 20	ns
A mitrale	50 ± 16	51 ± 9	ns
E/A	2 ± 0,4	1.6 ± 0,3	< 0.05
E' laterale	14 ± 4	16 ± 3	ns
E' settale	9 ± 2,3	6 ± 1,6	< 0.01
E/è	9 ± 3,5	6 ± 1,6	< 0.01

Tabella 4

STRAIN VENTRICOLO SINISTRO

Nei pazienti con trapianto cardiaco pediatrico i valori medi di strain longitudinale del ventricolo sinistro ventricolare erano marcatamente ridotti rispetto ai valori osservati nei soggetti controllo e ai dati pubblicati precedentemente in letteratura e indicizzati per età, sesso e BSA (Lε -15% vs -25%; p<0.001). *Tabella 6*

STRAIN LONGITUDINALE VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
SL VSX BAL	-12,5 ± 7	- 21 ± 6	< 0.001
SL VSX BS	-13,5 ± 6	- 21 ± 6	< 0.001
SL VSX MAL	-14 ± 7	- 22 ± 6	< 0.001
SL VSX MS	-15 ± 6	- 21 ± 5	< 0.001

SL VSX APL	-19 ± 8	- 24 ± 6	< 0.001
SL VSX APS	-15 ± 6	- 26 ± 5	< 0.001

Tabella 5. Valori di strain longitudinale regionale del ventricolo sinistro

GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN VSx			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
Global SL VSX	-15 ± 4	-23 ± 3	< 0.001

Tabella 6. Valori di strain longitudinale globale del ventricolo sinistro nei pazienti con trapianto cardiaco e nei soggetti normali



Fig. 6 Strain longitudinale regionale del ventricolo sinistro. Nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco osserviamo una significativa riduzione dei valori di SLVSx

Similmente abbiamo osservato una riduzione dei valori di strain circonferenziale tra i due gruppi (Cε -17% vs -19%; p=ns). *Tabella 8*

STRAIN CIRCONFERENZIALE VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
SC VSX MA	-17 ± 7	-19 ± 6	ns
SC VSX MAL	-16 ± 6	-17 ± 10	ns
SC VSX MAS	-16 ± 6	-19 ± 4	< 0.02
SC VSX MI	-20 ± 7	-20 ± 4	ns
SC VSX MIL	-17 ± 5	-17 ± 3	ns
SC VSX MIS	-16 ± 5	-20 ± 5	< 0.02

Tabella 7. Valori di strain circonferenziale segmentarlo del ventricolo sinistro nei pazienti con trapianto cardiaco e nei soggetti normali

GLOBAL CIRCUMFERENZIAL STRAIN VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
Global SC VSX	- 17 ± 4	- 19 ± 3	ns

Tabella 8. Valori di strain circonferenziale globale del ventricolo sinistro nei pazienti con trapianto cardiaco e nei soggetti normali

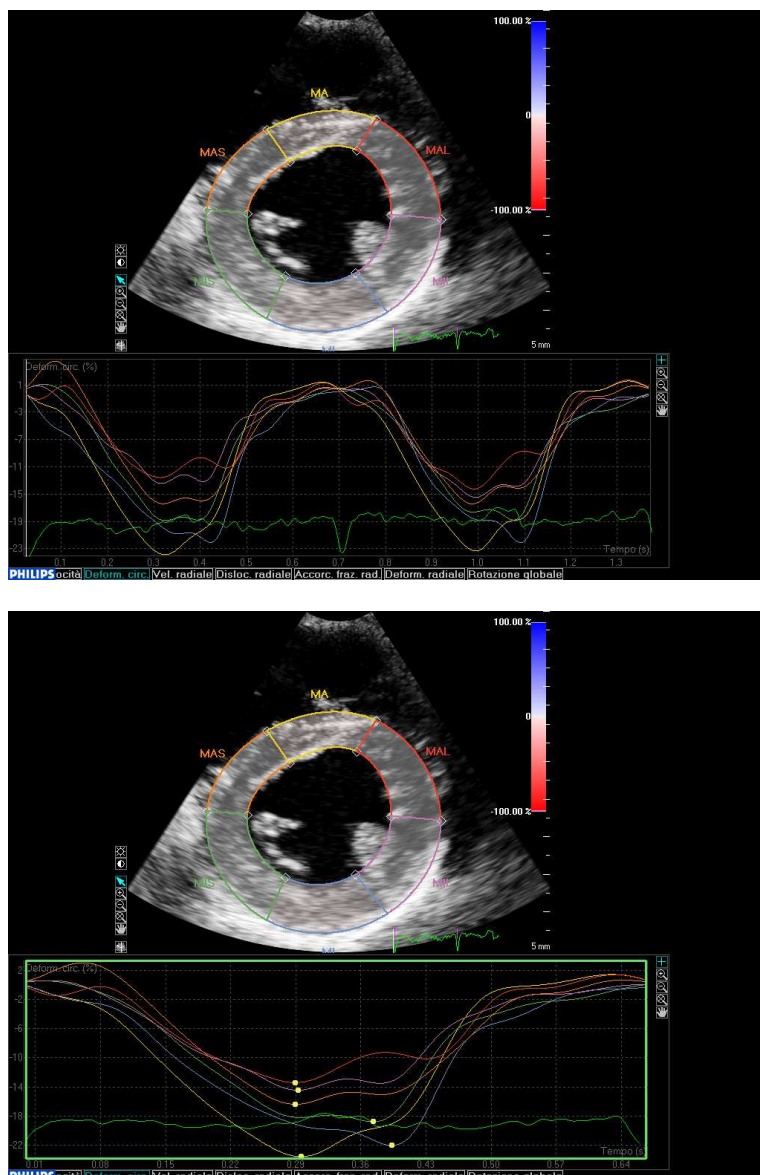


Fig. 7 Lo strain circonferenziale è calcolato dalla finestra parasternale asse corto a livello dei muscoli papillari.

Pertanto, è stato osservata una netta riduzione dei valori di strain tra i due gruppi in esame (58% vs 0%: $p < 0.001$), dimostrando in questo modo la presenza di un'elevata prevalenza di disfunzione sistolica nonostante la presenza di una normale frazione di eiezione nel gruppo di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco in età pediatrica.

STRAIN RADIALE VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p

SR VSX MA	23 ± 10	24 ± 7	ns
SR VSX MAL	18 ± 10	28 ± 10	ns
SR VSX MAS	18 ± 11	23 ± 9	ns
SR VSX MI	28 ± 14	24 ± 15	ns
SR VSX MIL	24 ± 15	31 ± 18	ns
SR VSX MIS	20 ± 10	23 ± 10	ns

Tabella 9. Valori di strain radiale segmentarlo del ventricolo sinistro nei pazienti con trapianto cardiaco e nei soggetti normali

GLOBAL STRAIN RADIALE VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
Global SR VSX	22 ± 7	25 ± 8	ns

Tabella 10. Valori di strain radiale globale del ventricolo sinistro nei pazienti con trapianto cardiaco e nei soggetti normali

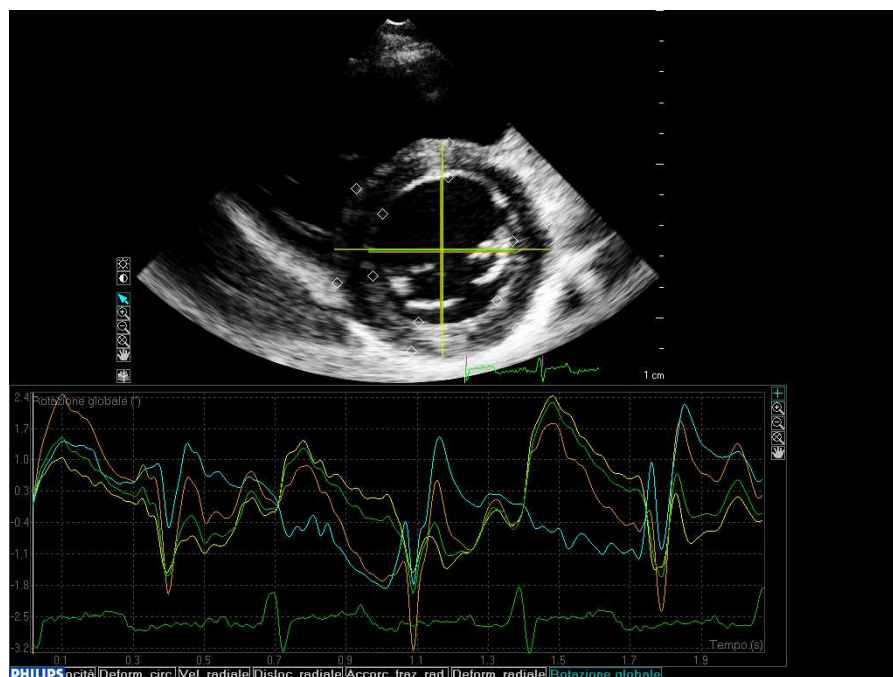
TORSION VENTRICOLO SINISTRO

I dati sulla rotazione e sulla torsion del ventricolo sinistro sono riportati in *Tabella 11*. La torsion del ventricolo sinistro era marcatamente ridotta nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco rispetto ai soggetti normali (1.11°/cm vs 0.77°/cm; p<0.01). Mentre la rotazione apicale risultava simile tra i due gruppi, la rotazione basale era marcatamente ridotta nei pazienti con trapianto cardiaco (-2.4° vs -3.8° in normals; P<0.05). Tale

riduzione era correlata con la riduzione dello strain longitudinale (*Fig 10*)

ROTAZIONE VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
Rotazione basale	- 2.4	- 3.8	0.05
Rotazione apicale	4.2	4.6	ns
Twist	6.6	8.4	0.01
TORSION	0.77	1.11	0.01

Tabella 11. Valori della rotazione del ventricolo sinistro nei pazienti con trapianto cardiaco e nei soggetti normali



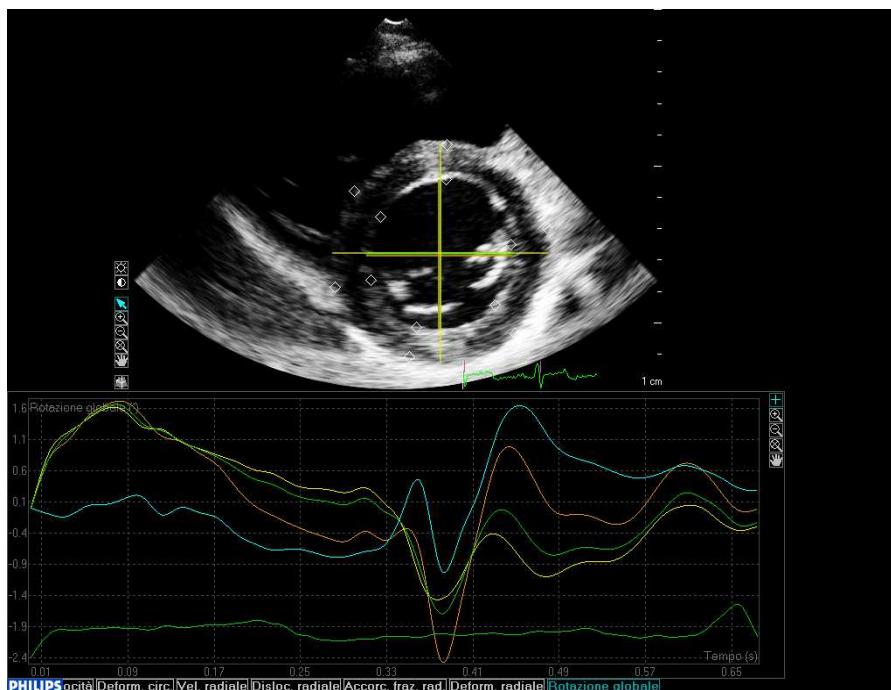
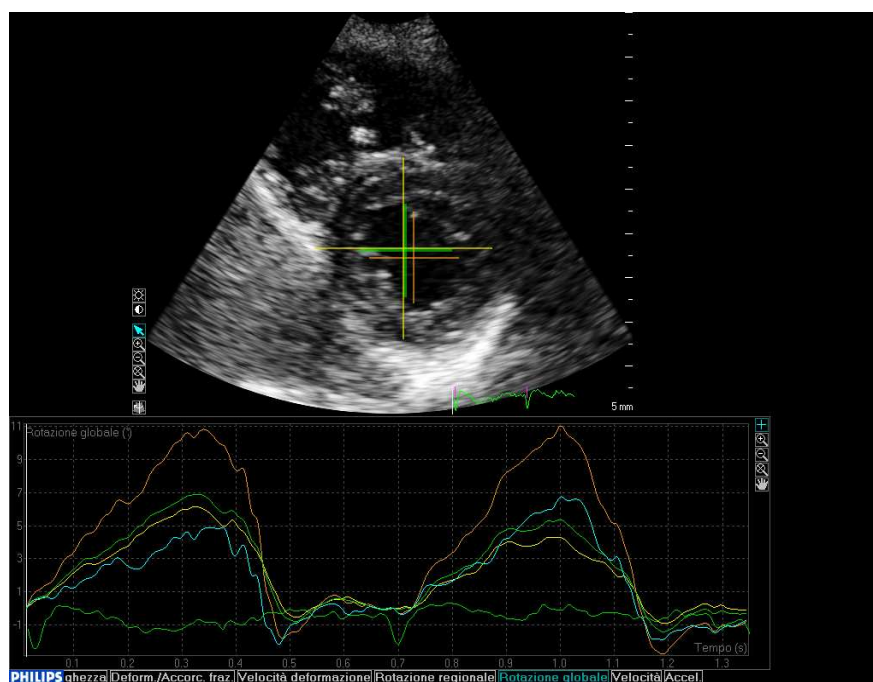


Fig. 8 Rotazione della base del ventricolo sinistro. Nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco osserviamo una significativa riduzione dei valori di rotazione basale



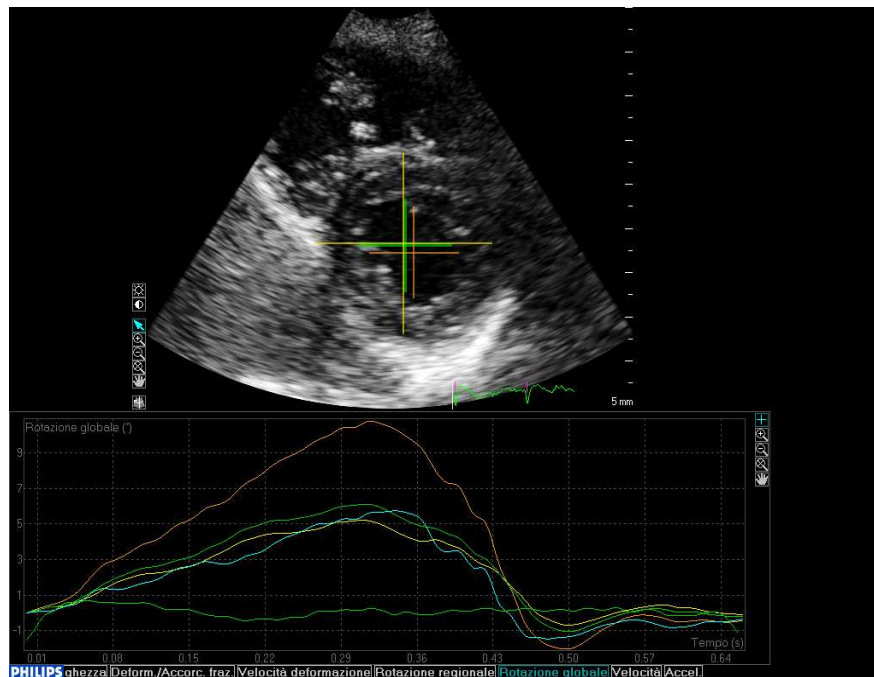


Fig. 9 Rotazione dell' apice del ventricolo sinistro. Non è stata osservata una differenza significativa tra i valori di rotazione apicale del ventricolo sinistro tra i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco e la popolazione pediatrica "normale"

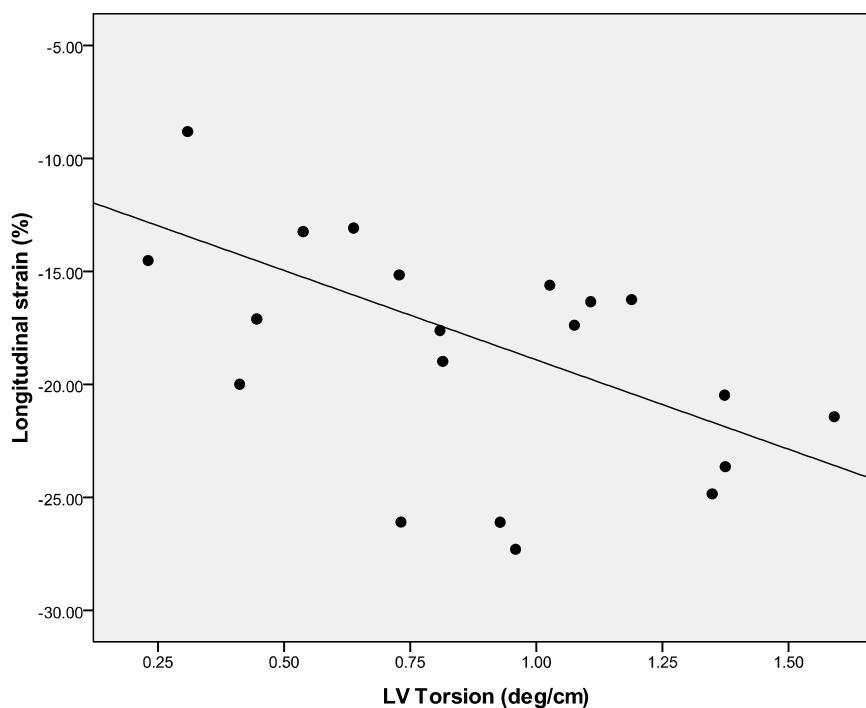


Fig. 10 Relazione tra la riduzione dei valori di strain longitudinale del ventricolo sinistro e torsion del ventricolo sinistro nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco pediatrico ($r=0.49$; $p<0.001$).

STRAIN VENTRICOLO DESTRO

La presenza di una normale frazione di accorciamento del VDx ha suggerito la presenza di una normale funzione sistolica ventricolare destra nei bambini sottoposti a trapianto. Tuttavia è stata osservata una significativa riduzione dei parametri di funzione sistolica longitudinale destra come dimostrato dalla presenza di valori ridotti di TAPSE (12 mm vs 20 mm) e T-TAD (8.3mm vs 13mm; entrambi $p < 0.01$). Inoltre, è stata osservata una riduzione significativa sia delle velocità longitudinali miocardiche (TDI S': 8.5cm/s vs 11.8cm/s nei controlli normali) sia delle velocità di contrazione longitudinale sistolica (Ls VDx: -16.5% vs -33% in controlli sani; entrambi $p < 0.001$) *Tabella 12.*

STRAIN LONGITUDINALE VENTRICOLO DESTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
SL VDX BL	-21 ± 10	-35 ± 13	< 0.01
SL VDX BS	-17 ± 6	-28 ± 8	< 0.01
SL VDX ML	-16 ± 8	-35 ± 10	< 0.01
SL VDX MS	-16 ± 6	-28 ± 10	< 0.01
SL VDX APL	-19 ± 13	-25 ± 9	< 0.01
SL VDX APS	-14 ± 5	-27 ± 11	ns

Tabella 12. Valori di strain longitudinale regionale del ventricolo destro nella popolazione pediatrica normale e nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN VENTRICOLO DESTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
Global SL VDX	-17 ± 5	-30 ± 6	< 0.01

Tabella 12. Valori di strain longitudinale regionale del ventricolo destro nella popolazione

pediatrica normale e nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

In analisi di regressione la maggiore correlazione della disfunzione longitudinale del VDx è stata con la torsione del VSx ($p < 0.05$). In analisi post-hoc, i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco oltre i 4 anni al momento dello studio ($n = 27$) hanno mostrato una riduzione significativa della frazione di accorciamento del VDx rispetto ai pazienti in cui il trapianto cardiaco è stato eseguito negli ultimi 4 anni ($n=16$; 44% vs 49%; $p < 0.05$). Contemporaneamente è stata osservata nei pazienti con trapianto >4 anni la presenza di valori strain longitudinale del VDx e del T-TAD maggiori, suggerendo in questo modo una riduzione globale della funzione ventricolare destra nonostante un aumento solo parzialmente compensatorio della funzione longitudinale del VDx.

SINCRONIA VENTRICOLARE

Nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco i valori di 3D-SSI% erano significativamente più alti rispetto ai soggetti controllo (4.5% vs 2.5%; $p < 0.05$) *Tabella 13.*

ECHO-3D VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p
3D VSX EDV	61 ± 19	48 ± 22	ns
3D VSX ESV	24 ± 12	20 ± 11	ns
3D VSX SV	36 ± 10	28 ± 13	ns
3D VSX EF	61 ± 8	60 ± 7	ns
3D VSX tmsv %	4.5 ± 5	2.5 ± 3	< 0.05
3D VSX tmsv 16d	39 ± 39	23 ± 24	ns

Tabella 13. Valutazione della funzione ventricolare sinistra con ecocardiografia 3D-RT. A parità degli indici di funzione cardiaca osserviamo la presenza di dissincronia ventricolare

nel gruppo di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

Di conseguenza, mentre nel gruppo di soggetti controllo nessuno dei bambini mostrava la presenza di dissincronia del VSx, nel gruppo di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco la dissincronia ventricolare sinistra è stata osservata nel 20% dei pazienti (n = 5). Rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con normali valori di 3D-SSI%, quelli con evidenza di dissincronia erano di età più avanzata (p = 0.05), senza differenze significative nei parametri di funzione sistolica o diastolica (inclusi il valore della frazione di eiezione 3D, il valore della frazione di accorciamento 3D, i pattern di afflusso ventricolare sinistro o il rapporto E/e'). Al contrario, i pazienti con evidente dissincronia hanno mostrato una significativa riduzione dei parametri di funzione ventricolare destra inclusi la frazione di accorciamento del VDx (46% vs 40%) e dell'escursione sistolica dell'annulus della tricuspid (TAPSe: 15mm vs 10mm; entrambi p < 0.05). Nell'analisi di regressione, indipendentemente dal valore della frazione di eiezione, la frazione di accorciamento del VDx era il maggior determinante della dissincronia del VSx (r = -0.3; p < 0.05), suggerendo un ruolo significativo dell'interdipendenza ventricolare nel determinare la presenza di significativa dissincronia.

MASSA VENTRICOLARE

In analisi di regressione multipla non è stato osservato alcun impatto della massa ventricolare sinistra sui parametri tradizionali di funzione ventricolare (p = ns) *Tabella 14*. Tuttavia si osservava che un aumento della massa del ventricolo sinistro aveva un impatto indipendente sulla twist (Beta=-0.66; r=0.72; p<0.01) e sulla torsion del ventricolo sinistro (Beta=-0.61; r=0.77; p<0.01: *figura 11*), nonostante la presenza di normale frazione di eiezione. Questi risultati sono stati confermati anche quando sono stati esclusi i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (n = 6).

MASSA VENTRICOLO SINISTRO			
	TRAPIANTI	CONTROLLI	p

massa VSx normale	184 ± 79	138 ± 59	< 0.02
massa VSx indicizzata BSA	122 ± 42	105 ± 31	ns
massa VSx indicizzata 2.7	54 ± 19	77 ± 133	ns

Tabella 14.

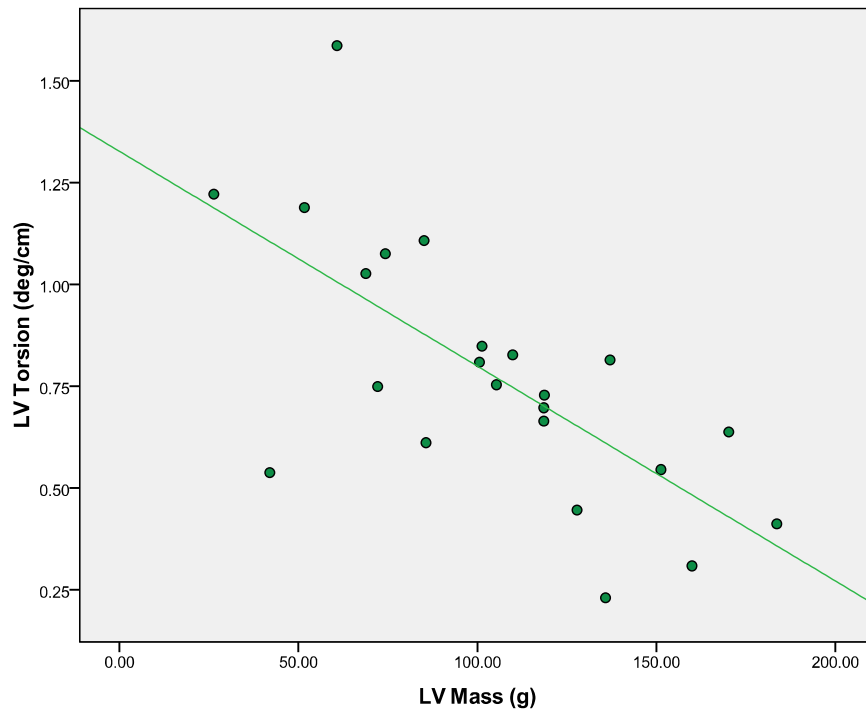


FIG 11 Relazione tra la torsion del ventricolo sinistro e la massa ventricolare nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco pediatrico.

DISCUSSIONE

Questo è il primo studio che descrive la funzione miocardica del ventricolo sinistro e del ventricolo destro dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco pediatrico, in assenza di segni clinici evidenti di rigetto acuto, attraverso uno studio ecocardiografico speckle tracking ed un'analisi della sincronia ventricolare sinistra con ecocardiografia tridimensionale.

In presenza di normale frazione di eiezione, oltre il 50% dei pazienti con trapianto cardiaco pediatrico mostra evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Il principale responsabile della riduzione della funzione sistolica di questi pazienti è la funzione longitudinale (abbiamo infatti osservato una conservata deformazione delle fibre miocardiche circonferenziali). Come risultato di ciò abbiamo evidenziato una significativa riduzione del twist del ventricolo sinistro dovuto in particolare alla riduzione della rotazione basale del ventricolo sinistro e, dunque, un' importante compromissione della torsion ventricolare. Il nostro studio suggerisce che uno dei fattori che potenzialmente e' associato alla riduzione di questi nuovi parametri ecocardiografici di funzione sistolica globale è l'aumento della massa ventricolare. I nostri risultati suggeriscono che nei bambini sottoposti a trapianto cardiaco pediatrico, l'aumento della massa ventricolare rappresenta un fenomeno francamente patologico che incide sulla funzione del ventricolo sinistro, anche in assenza di un'evidente ipertrofia ventricolare. A differenza di quanto osservato nella popolazione adulta sottoposta a trapianto cardiaco, il nostro studio ha mostrato non solo una "non regressione" dell'aumento della massa ventricolare dopo il primo anno dal trapianto, ma, contrariamente a quanto osservato negli studi sulla torsion ventricolare nel trapianto cardiaco adulto, l'aumento della massa correla negativamente con la rotazione del ventricolo sinistro. I meccanismi responsabili di quest'aumento della LVM non sono al momento ben conosciuti, tuttavia è ipotizzabile che l'aumento della pressione arteriosa sistemica (che si verifica frequentemente dopo il trapianto cardiaco), l'insulto autoimmune e la risposta infiammatoria con l'espressione cronica di alcune citochine a livello del miocardio sottoposto ad un sovraccarico di pressione e volume, possano giocare un ruolo fondamentale in tal senso.

Nonostante una normale funzione ventricolare destra, i nostri pazienti hanno mostrato un significativo peggioramento della funzione longitudinale del ventricolo destro caratterizzato da una significativa riduzione sia nei parametri di funzione destra tradizionali (TAPSe e TDI-s') sia nei parametri derivanti dallo studio speckle tracking bidimensionale (Ls-VDx e T-TAD). Nei pazienti "più anziani" è stata inoltre osservata una riduzione significativa della funzione sistolica del ventricolo destro, nonostante l'evidenza di un aumento (inefficiente) della funzione longitudinale destra.

La mancanza di un recupero completo della funzione sistolica biventricolare e della torsion ventricolare in questa popolazione di pazienti potrebbe essere spiegata dall'insulto ischemico che si realizza durante la procedura di trapianto cardiaco che, insieme al conseguente edema tissutale miocardico e alla risposta immune del paziente, determina un aumento degli spessori parietali ventricolari. Questa mancata "ripresa funzionale" cardiaca, che si realizza soprattutto a carico del ventricolo destro, può essere inoltre correlata alla percentuale di fibrosi come dimostrato dalle biopsie miocardiche eseguite nel post trapianto nella popolazione di soggetti adulti.

L'analisi speckle tracking rappresenta quindi un valore aggiunto nella valutazione dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco, anche quando si osserva in questa popolazione di pazienti la presenza di una normale frazione di eiezione. Nuovi studi prospettici sono necessari per stabilire l'impatto prognostico dei nostri risultati.

Per quel che concerne la valutazione della sincronia attraverso l'ecocardiografia tridimensionale, abbiamo trovato come una significativa proporzione dei nostri bambini sottoposti a trapianto cardiaco mostrino la presenza di dissincronia ventricolare sinistra. I risultati del nostro studio evidenziano inoltre come questa dissincronia sia associata a funzione sistolica ventricolare destra depressa, indipendentemente dagli indici di funzione diastolica e/o sistolica del ventricolo sinistro. I nostri dati indicano quindi come sia soprattutto l'effetto della funzione ventricolare destra il principale determinante della sincronia nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco, suggerendo in tal modo una significativa interazione tra la funzione ventricolare destra e la funzione del ventricolo sinistro in questi pazienti.

CONCLUSIONI

Riassumendo i nostri risultati suggeriscono che anche in assenza di rigetto la funzione sistolica del ventricolo trapiantato e' significativamente diversa rispetto a quella del cuore normale. Infatti, nonostante la funzione di camera sia identica (sia per il ventricolo destro che per il ventricolo sinistro), l'analisi con speckle tracking suggerisce significative differenze nella meccanica di contrazione ventricolare nel cuore trapiantato nei bambini. In particolare nel cuore pediatrico trapiantato si osserva una significativa riduzione della funzione contrattile longitudinale, sia del ventricolo destro che del ventricolo sinistro, associata ad una riduzione della rotazione della base ventricolare sinistra con conseguente significativa riduzione della torsion ventricolare. La peculiare funzione contrattile cardiaca del cuore trapiantato può essere schematicamente rappresentata come in *Figura 9*.

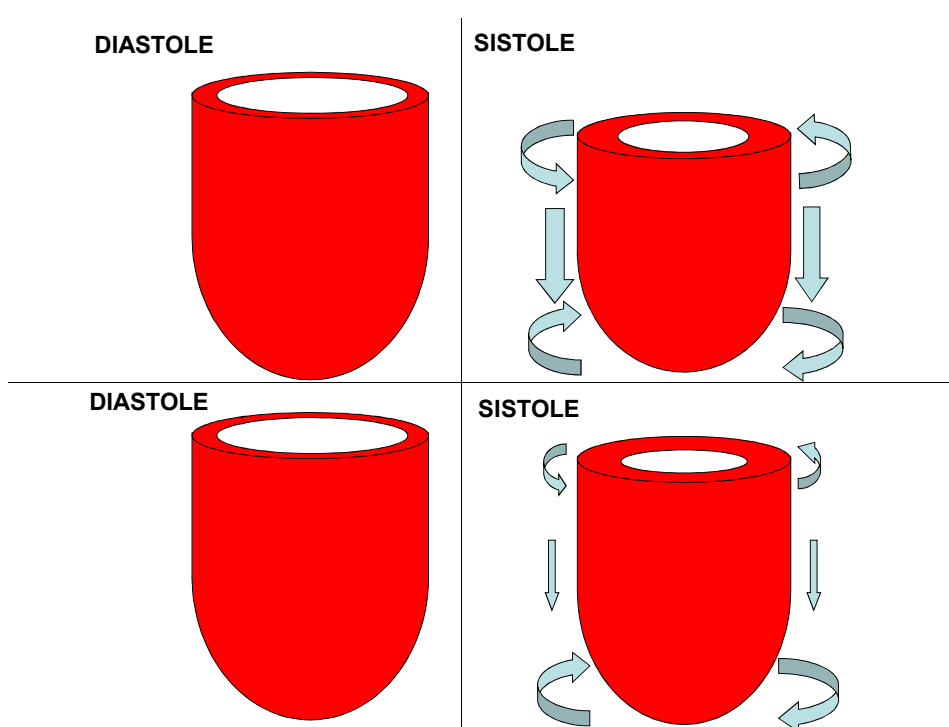


Fig. 9. Modello di meccanica cardiaca proposto nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto cardiaco. In alto normale rotazione ventricolare durante la sistole cardiaca. In basso è possibile osservare una riduzione dell'accorciamento longitudinale e una ridotta rotazione della base del ventricolo sinistro come mostrano i risultati del nostro studio

NOTE BIBLIOGRAFICHE

-
- ¹ Vega JD, Moore J, Dyke DB, et al. Heart transplantation in the United States 1998-2007. *Am J Transplantation* 2009; 9: 932-941
- ² Kirk R, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Heart Transplantation Report – 2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 993-1006
- ³ Webber SA, Naftel DC, and Pediatric Heart Transplant Study Group 2003. Late rejection more than 1 year after pediatric heart transplantation: risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 869-875
- ⁴ Hornick P, Rose M. Chronic rejection in the heart. *Methods Mol Biol* 2006, 333: 131-144
- ⁵ Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 587-598
- ⁶ Mondillo S, Maccherini M, Galderisi. Usefulness and limitation of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovascular Ultrasound* 2008; 6:2
- ⁷ Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR,. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 815-818
- ⁸ Bolad IA, Robinson DR, Webb C, et al. Impaired left ventricular systolic function early after heart transplantation is associated with cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2006, 6: 161-168
- ⁹ Strigl S, Hardy R, Prakash A, et al. Tissue Doppler-derived diastolic myocardial velocities are abnormal in pediatric cardiac transplant recipients in the absence of endomyocardial rejection. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 749-754
- ¹⁰ Mahle WT, Cardis BM, Fyfe DA, et al. Reduction in initial ventricular systolic and diastolic velocities after heart transplantation in children: improvement over time identified by Tissue Doppler Imaging. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1290-1296
- ¹¹ Stengel SM, Allemann I, Zimmerly M, et al. Doppler Tissue Imaging for assessing left ventricular diastolic function in heart transplant rejection. *Heart* 2001; 86: 432-437
- ¹² Fyfe DA, Mahle WT, Kanter KR, et al. Reduction of Tricuspidal Annular Doppler Tissue Velocities in Pediatric Heart Transplant Patients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 553-559
- ¹³ Goland S, Diesel RJ, Burton K, et al. Changes in left and right ventricular function of donor heart during the first year after heart transplantation. *Heart* 2011
- ¹⁴ Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography – basic principles. *Heart* 2010; 96: 716-722
- ¹⁵ Mondillo S, Galderisi M, Mele D, and the Echocardiography Study Group of the Italian Society of Cardiology. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 71-83

-
- ¹⁶ Cameli M, Lisi M, Palmerini E. Left ventricular torsion dynamics by speckle tracking echocardiography after cardiac surgery or heart transplantation. *EUROECHO Congress 2009*. European Society of Cardiology 2009; 801
- ¹⁷ Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Lester SJ, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 539-551
- ¹⁸ Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K et al. Twist Mechanics of the Left Ventricle. Principles and Application. *J Am Coll Cardiol Cardiovascular Imaging* 2008; 1: 366-376
- ¹⁹ Sengupta PP, Kandhera BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 163-172
- ²⁰ Taber LA, Yang M, Podszus WW, et al. Mechanics of ventricular torsion. *J Biomech* 1996; 29: 745-752
- ²¹ Takeuchi M, Otsuji Y, Lang RM. Evaluation of left ventricular function using left ventricular twist and torsion parameters. *Current Cardiology Reports* 2009; 11: 225-230
- ²² Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-793
- ²³ Hansen DE, Daughters GT, Alderman EL, et al. Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans. *Circulation* 1991; 83: 1315-1326
- ²⁴ Popescu BA, Beladan CC, Rosca M, et al. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 945-951
- ²⁵ Biederman RW, Doyle M, Yamrozik J, et al. Physiologic compensation is supranormal in compensated aortic stenosis: does it return to normal after aortic valve replacement or is it blunted by coexistent coronary artery disease? An intramyocardial magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2005; 112: 1429-436
- ²⁶ Nagel E, Stuber M, Burkhard B, et al. Cardiac rotation and relaxation in patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2000; 21: 582-589
- ²⁷ Tibayan FA, Yun KL, Fann JJ, et al. Torsion dynamics in the evolution from acute to chronic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 39-46
- ²⁸ Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y, et al. Contribution of the pericardium to left ventricular torsion and regional myocardial function in patients with total absence of the left pericardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 21: 268-274
- ²⁹ Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna W, et al. Disparate patterns of the left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1: 29-38
- ³⁰ Sekino E, Suzuki S, Momokawa T, et al. Left ventricular function studies in constrictive pericarditis. *Jpn J Surg* 1978; 8: 186-191

-
- ³¹ Mele M, Agricola E, Mondillo S, per il Gruppo di Studio di Ecocardiografia della Scuola Italiana di cardiologia. Ecocardiografia tridimensionale in tempo reale. Attuali applicazioni, vantaggi e limiti per lo studio del ventricolo sinistro. G Ital Cardiol 2009; 10: 516-532
- ³² Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. Circulation 2005; 112: 992-1000
- ³³ Larsen KT, Burge M, Hauffe P, et al. Left ventricular volumetry in healthy children and adolescent: comparison of two different real-time three-dimensional matrix transducers with cardiovascular magnetic resonance. Eur J of Echocardiography 2010; 11: 138-148